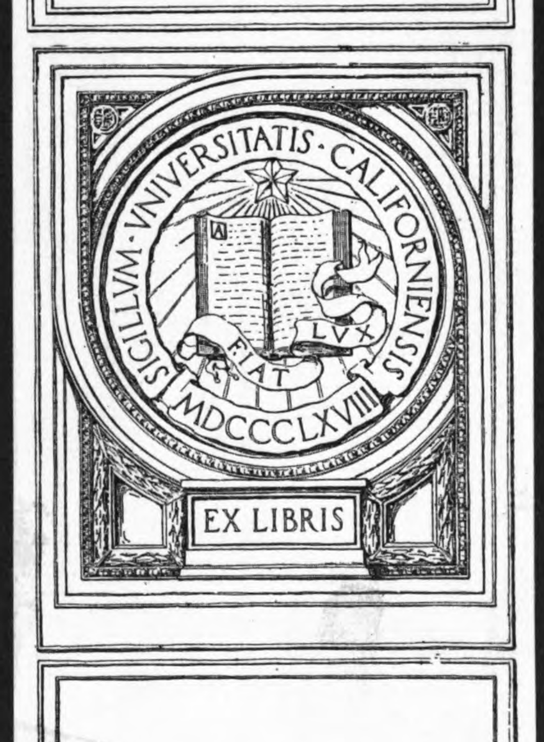
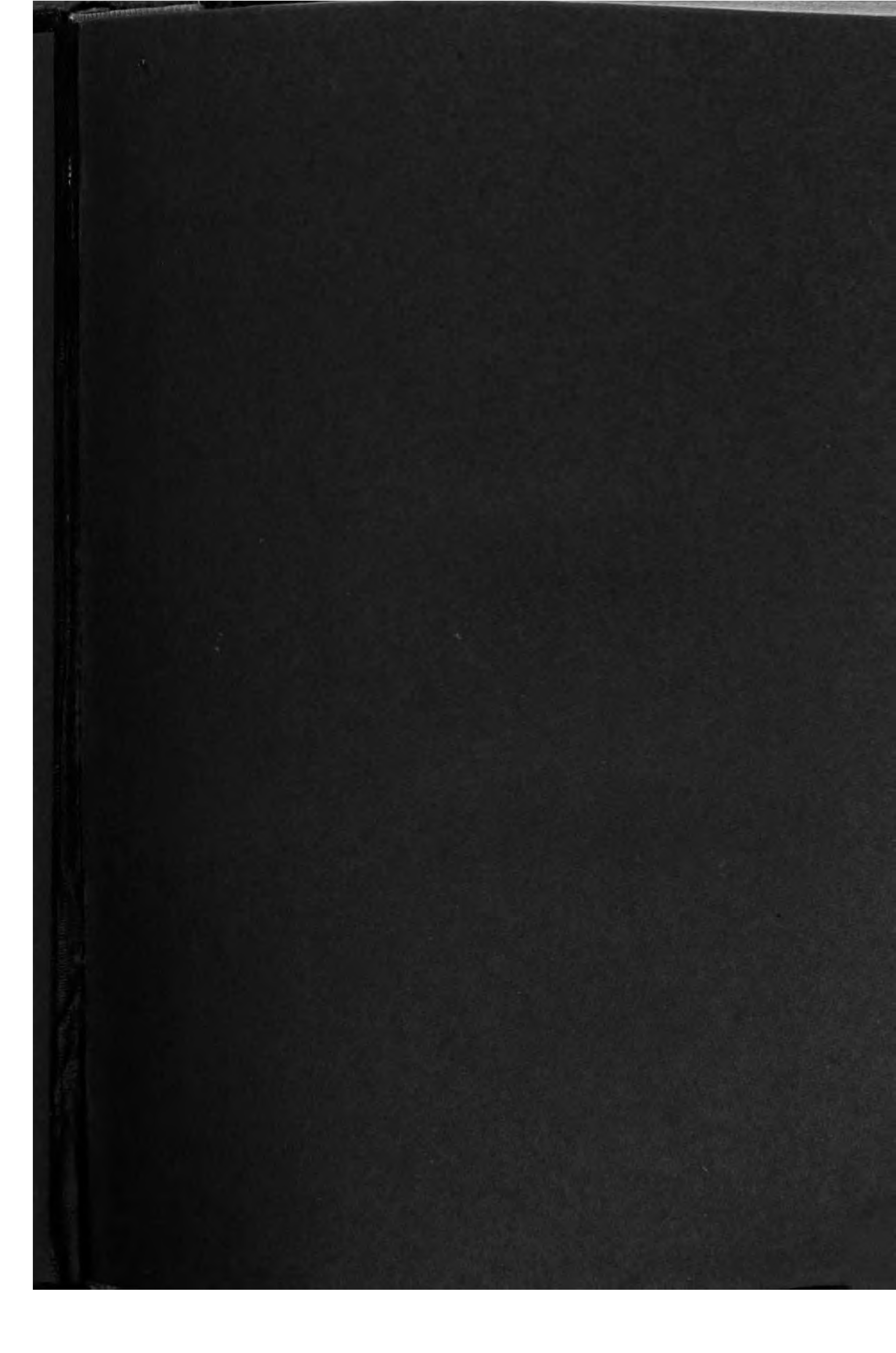








# ERGEBNISSE
# DER INNEREN MEDIZIN
# UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS · ERICH MEYER · O. MINKOWSKI · FR. MÜLLER
H. SAHLI · A. SCHITTENHELM
A. CZERNY · O. HEUBNER · L. LANGSTEIN

REDIGIERT VON

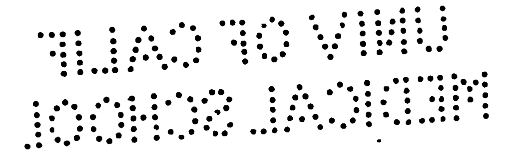
L. LANGSTEIN BERLIN · ERICH MEYER STRASSBURG · A. SCHITTENHELM KIEL

SECHZEHNTER BAND

MIT 52 ABBILDUNGEN IM TEXT



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1919



# Inhaltsverzeichnis.

# I. Über die Zeitfolge in der psychischen Entwicklung des Säuglings und jungen Kindes.

Von

**O. Heubner.**

---

## Literatur.

Ament, Die Entwicklung von Sprechen und Denken beim Kinde. Leipzig 1899.
— Fortschritte der Kinderseelenkunde 1895 bis 1903. 2. Aufl. 1906.
— Begriff und Begriffe der Kindersprache. Schiller-Ziehensche Sammlung von Abhandlungen 5. 1902.
— Die Seele des Kindes. 4. Aufl. Stuttgart 1914.
Baldwin, Mental development in the child and the race 1895. Deutsch v. Ortmann: Die Entwicklung des Geistes beim Kind und bei der Rasse. 1898.
Binet, Le vocabulaire et l'idéation. Rev. philos. 54. 1902.
Canestrini, Über das Sinnesleben des Neugeborenen (nach physiolog. Experimenten). Berlin 1913.
Chaille, Infants, their chronological progress: New Orleans Med. and Surg. Journ. 1886.
Champfleury. Les enfants. 1871.
Champney, Notes on an infants mind. Mind. 6.
Chrisman, One year with a little girl. Educational review (Am.) 1895.
Compayré, Évolution intellectuelle et morale de l'enfant. Paris 1893. Nach der 2. Aufl. übersetzt von Ufer: Die Entwicklung der Kindesseele. Altenburg 1900.
Cuignet, Annales d'oculistiques. 66. Brüssel.
Darwin, A Biographical Sketch of an Infant. Mind 2. 1877. Deutsch: Kosmos 1. 1877. Abgedruckt: Gesammelte kleinere Schriften, deutsch von Ernst Krause. 2. 1886.
Dekker, Naturgeschichte des Kindes. Kosmos-Gesellschaft der Naturfreunde. Stuttgart.
Demme, Jahresbericht des Jennerschen Kinderspitals 1880.
Deville, G., Notes sur le développement du langage. Rev. de linguistique et de philol. comparée 23. et 24. 1890 bis 1891.
Dix, Kurt Walter, Die körperliche und geistige Entwicklung eines Kindes an der Hand eines Tagebuchs. 1. Heft: Die Instinktbewegungen der ersten Kindheit. 1911. — 2. Heft: Die Sinne. 1912. Leipzig.
Dyroff, Über das Seelenleben des Kindes. Bonn 1904.
Egger, Observations et reflexions sur le développement de l'intelligence et du langage chez les enfants. Orig.-Ausg. Paris 1879. Nach der 5. Aufl. übersetzt von Hildegard Gassner: Beobachtungen und Betrachtungen über die Intelligenz und Sprache bei den Kindern. Mit einer Einleitung von Ameat. Leipzig 1903.
Espinass, Observations sur un nouveau-né. Ann. de la faculté des lettres de Bordeaux 1883.
Feldmann, De statu normali functionum corporis humani. Dissert. Bonn 1833.

Franke, Sprachentwicklung der Kinder und der Menschheit. Reins Enzyklop. Handb. d. Pädag. 6. 1899.
Gabrini, l'Evoluzione della voce nei bambini. Verona 1889.
— l'Evoluzione del senso cromatico nei bambini. 1894.
Gale and Harlow, The vocabularies of three children of one family to two and a half years of age. The Pedagogical seminary 9. 1902.
Gaupp, Psychol. d. Kindes. 2. Aufl. 1910.
Genzmer, Untersuchung über die Sinneswahrnehmungen des neugeborenen Menschen. Halle 1882.
Gheorgov, Die ersten Anfänge des sprachlichen Ausdrucks für das Selbstbewußtsein der Kinder. Arch. f. d. gesamte Psychol. 5. 1905.
Groos, Das Seelenleben des Kindes. 4. Aufl. Berlin 1913.
Gutzmann, Des Kindes Sprache. Leipzig 1894.
Hale, The development of the language. Toronto 1888.
Hall, G. Stanley, Notes on the study of infants. Ped. Sem. 1891. Deutsch v. Stimpfl: Ausgewählte Beiträge zur Kinderpsychologie u. Pädagogik. Kap. II. Altenburg 1902.
Henri, Enquêtes sur les premiers souvenirs de l'enfance. Rev. philos. 1895.
Henri, V. et C., l'Année psychologique 1896. Paris 1897.
Heubner, O., Mißgeburt mit vollständigem Mangel des Großhirns. Char.-Ann. 33. Jahrg. 1909.
Holden, E. S., On the vocabularies of children under two years of age. Transact. of the Amer. Philolog. Assoc. 1877.
Humphreys, A contribution to infantile linguistics. Ebenda 1888.
Idelberger, Hauptprobleme der kindlichen Sprachentwicklung. Zeitschr. f. pädagog. Psychol., Pathol. u. Hyg. 5. 1903.
Kansas City Public Schools — Annual Report of the — 1888.
Keber, Agathon, Zur Philosophie der Kindersprache. Leipzig 1868. 2. Aufl. 1890.
Kirkpatrik, How children learn to talk. Science, Septbr. 1891.
Kroner, Über Sinnesempfindungen der Neugeborenen. Breslau 1882.
Kußmaul, Untersuchungen über das Seelenleben des neugeborenen Menschen. 3. Aufl. Tübingen 1896.
Léfèvre, Du cri à la parole. Rev. mens. de l'Ecole d'Anthropol. de Paris 1891.
Lindner, Aus dem Naturgarten der Kindersprache. Leipzig 1898.
— Neuere Forschungen und Anschauungen über die Sprache des Kindes. Zeitschr. f. pädag. Psychol., Pathol. u. Hyg. 7. 1906.
Löbisch, Entwicklungsgeschichte der Seele des Kindes. Wien 1851.
Löschhorn, Zur Entstehung der Sprache und Begriffsbildung des Kindes. Zeitschr. f. pädag. Psychol. 5. 1903.
Lombroso, Paola, Saggi di psychologia del bambino 1894.
Major, D. R., First steps in mental growth. New York 1906.
Meumann, Die Sprache des Kindes. Abhandl. d. Gesellsch. f. deutsche Sprache. 8. Zürich 1903.
— Entstehung der ersten Wortbedeutungen beim Kinde. 2. Aufl. Leipzig 1908
Meyer, Das Kind in seinen ersten Lebensjahren. Emden 1862.
Moldenhauer, Gehörsprüfungen an Neugeborenen. (Zitiert von Preyer, Seele. des Kindes. 5. Aufl. S. 49.)
Moore, The mental development of a child. New York 1897.
Neugebauer, Hanna, Über die Entwicklung der Frage in der frühen Kindheit. Zeitschr. f. angew. Psychol. 8. 1914.
— Aus der Sprachentwicklung meines Sohnes. Ebenda. 9. 1915.
Oltuszewski, Die geistige und sprachliche Entwicklung des Kindes. Berlin 1897.
Oppenheim, The development of the child. New York 1898.
Perez, La psychologie de l'enfant. Les trois premières années de l'enfant 1876. 6. Aufl. 1902.
Pollock, An infants progress in language. Mind. 3. 1878.

Preyer, Die Seele des Kindes. Erste Aufl. 1882. 6. Aufl. bearb. v. Schaefer. Leipzig 1905.
Prior, Notes on the first three years of a child. Ped. Sem. 1895.
Probst, Gehirn und Seele des Kindes. Sammlung von Abhandlungen aus dem Gebiete der pädag. Psychol. u. Physiol. 7. 2. 3.
Raehlmann, Psychol.-physiol. Studie über die Entwicklung der Gesichtswahrnehmungen bei Kindern und operierten Blindgeborenen. Zeitschr. f. Psychol. u. Physiol. d. Sinnesorgane. 2. 1891.
Romanes, Mental evolution of man. Origin of human faculty. London 1888.
— Die geistige Entwicklung beim Menschen. Aus d. Englischen. Leipzig 1893.
Saupe, Zur Entwicklungsgeschichte des kindlichen Geistes. Jahrb. d. Vereins f. wissenschaftl. Pädag. 8.
Schultze, Fr., Die Sprache des Kindes. Leipzig 1880.
Scupin, Ernst und Gertrud, Bubi's erste Kindheit. Ein Tagebuch. Leipzig 1907.
— Bubi im 4. bis 6. Lebensjahre. Leipzig 1910.
Sèmmig, Das Kind. Tagebuch eines Vaters. Leipzig 1876.
Shinn, Miss M. W., Notes on the development of a child. Berkeley 1893.
— The Biography of a baby. Boston and New York 1907.
Sigismund, Berthold, Kind und Welt. Die fünf ersten Perioden des Kindesalters. Braunschweig 1856. Mit Einleitung u. Anmerkungen hrsg. v. Ufer. Braunschweig 1897.
Sikorski, Du développement du langage chez les enfants. Arch. de Neurol. 6. 1883.
Simpson, A chronicle of infant development. Journ. of ment. sc. 1893.
Stern, Clara und William, Monographien über die seelische Entwicklung des Kindes. I. Die Kindersprache. Eine psychol. und sprachtheoretische Untersuchung. Leipzig 1907.
— W., Entwicklung der Raumwahrnehmung in der ersten Kindheit. Zeitschr. f. angew. Psychol. 2.
— Psychologie der frühesten Kindheit bis zum 6. Lebensjahre. 1914.
Strümpell, Psychol. Pädagogik. Beilage: Notizen über die geistige Entwicklung eines Kindes während der ersten zwei Lebensjahre. Leipzig 1880.
Stumpf, Eigenartige sprachliche Entwicklung eines Kindes. Zeitschr. f. pädag. Psychol. 2. 1900.
Sully, J., Studies of childhood. London 1895. Aus dem Englischen übersetzt und mit Anmerkungen versehen von Stimpfl: Untersuchungen über die Kindheit. Leipzig 1897.
Taine, De l'acquisition du langage chez les enfants et les peuples primitifs. Rev. philos. 1. 1876.
Tiedemann, Dietrich, Beobachtungen über die Entwicklung der Seelenfähigkeiten bei Kindern. Hessische Beiträge zur Gelehrsamkeit und Kunst. 2. und 3. Stück. 1787. Mit Einleitung hrsg. v. Ufer. Altenburg 1897.
Tögel, 16 Monate Kindersprache. Beiträge zur Kinderforschung und Heilerziehung, hrsg. v. Koch, Trüper, Ufer. 1905. Heft 13.
Tracy, The psychology of childhood. Toronto (Canada) 1892. 4. Aufl. 1898. Übersetzt von Stimpfl. Leipzig 1899.
Vierordt, Die Sprache des Kindes. Deutsche Rev. 2. Nr. 3. 1879.
Wichura, Zwei Fälle von Anencephalie. Jahrb. f. Kinderheilk. 59. S. 131.
Wreschner, A., Die Sprache des Kindes. Zürich 1912.
Wundt, Völkerpsychologie. Die Sprachen. 1. Leipzig 1900.
Wyma, The mental development of the infant of to-day. Journ. of psychol. med. and ment. pathol. 7. Teil 1. 1881.

---

Gelegentlich der Aufgabe, zurückgebliebene Kinder zu beurteilen, habe ich sowohl in meinen klinischen Vorlesungen wie bei privater ärztlicher Beratung öfter den Mangel einer übersichtlichen Darstellung

der chronologischen Entwicklung der psychischen Leistungen des Säuglings und jungen Kindes sowie der Breite ihrer Schwankungen im einzelnen Falle empfunden. Um über das Vorhandensein eines pathologischen Zustandes klar zu sehen, ist doch die Kenntnis dessen unentbehrlich, was für Erscheinungen und Leistungen auf dem Gebiete der Empfindung und Bewegung, der Regsamkeit, der Sprache, des Gedächtnisses, der Intelligenz ein gesundes Kind auf derjenigen Altersstufe, um die es sich gerade handelt, darzubieten pflegt, und wie weit Abweichungen vom mittleren Durchschnitt vorkommen können, ohne schon als krankhaft angesehen werden zu müssen. Nicht nur um eine richtige Diagnose und Prognose zu stellen, um unnötig besorgte Eltern beruhigen, sorglose aufmerksam machen zu können, sondern auch um rechtzeitig therapeutische und erzieherische Maßnahmen anordnen zu können, ist solche Kenntnis durchaus vonnöten.

Aber es ist nicht einfach, sie zu erwerben, obwohl Unterlagen hierfür reichlich genug vorhanden sind. Nicht nur gibt es eine Reihe trefflicher Monographien über die Psychologie des frühen Kindesalters, ich nenne nur von deutschen oder ins Deutsche übersetzten die Werke von Preyer, Compayré, Ament, Stern, sondern auch eine schon recht erhebliche Zahl guter kasuistischer Mitteilungen, sorgfältig geführter Tagebücher von gut beobachtenden Eltern, wo Woche für Woche, zum Teil selbst Tag für Tag die Fortschritte im psychischen Verhalten ihrer Kinder sich aufgezeichnet finden; sie reichen durchschnittlich wenigstens bis zum Ende des 3. Lebensjahres, geben also gerade über diesen wichtigsten und schwierigsten Abschnitt des kindlichen Lebens genügende Auskunft.

Aber in den zusammenfassenden Werken wird auf die Feststellung der Chronologie der Geistesentwicklung weniger Wert gelegt als auf die systematische Erörterung der nacheinander auftretenden Entwicklungen der einzelnen Gebiete des Seelenlebens; ja jene wird sogar zum Teil grundsätzlich abgelehnt.

So spricht sich Compayré dahin aus, daß „in bezug auf die frühzeitige Entwicklung solche Unterschiede bestehen, daß wir in Mitteilungen wie ‚Axel hat mit fünfzehn Monaten den ersten Schritt getan' u. ä. nichts besonders Bemerkenswertes finden können." Und Pollock äußert sich: „Kinder weichen hinsichtlich der Frühzeitigkeit so sehr voneinander ab, daß die Zeit der besonderen Erwerbungen im Vergleich zu deren Reihenfolge von geringer Bedeutung ist."

Immerhin gibt Compayré zu, daß, wenn man die Beobachtungen vermehrt, man zu einem Durchschnittsergebnis gelangen kann, das zu wissen nicht ohne Nutzen ist.

Für den behandelnden Arzt aber, der die Tatsachen zum Zwecke der Vergleichung braucht, ist gerade dieses Wissen meines Erachtens von besonderer Wichtigkeit.

Will man aber aus der vorhandenen Kasuistik eine Richtlinie in beregtem Sinne zu gewinnen suchen, so findet man sich vor eine Fülle von Einzelbeobachtungen versetzt, die für unsere Zwecke übersichtlich zu machen eine recht mühsame Arbeit erheischt und bisher

jedenfalls nicht geleistet ist. Die Lehrbücher der Kinderheilkunde schweigen sich darüber völlig aus, nur das Bendixsche (6. Auflage, S. 8 und 21) bringt einige, aber nicht genügende Andeutungen über den Gegenstand. Selbst solche chronologische Übersichten über die psychologischen Fortschritte des Kindes in den einzelnen Monaten, wie sie z. B. Schaefer in dem Anhange zu den von ihm redigierten Auflagen des Preyerschen Buches oder die Eltern Scupin geben, bieten ein Mosaik von Einzelheiten, aus dem ohne weitere Bearbeitung ein brauchbares klinisches Bild nicht gewonnen werden kann.

Somit dürfte der Versuch, aus dem vorhandenen Material eine für den Arzt verwertbare Darstellung der chronologischen Geistesentwicklung des jungen Kindes zu entwerfen, kein ganz zweckloses Unternehmen sein. Theoretisch psychologische Fragen zu diskutieren, ist dabei nicht beabsichtigt; sie werden nur dort, wo es für das Verständnis nötig erscheint, zu berühren sein, vielmehr soll hier in der Hauptsache nur eine Art psychischen Kalendariums der ersten drei Jahre geboten werden. Nicht unerwähnt darf aber bleiben, daß die bisher vorhandenen Unterlagen sich lediglich auf die Beobachtungen an Kindern des gebildeten Mittelstandes beziehen. Gleiche Erhebungen bei jungen Kindern des Arbeiter- oder Bauernstandes liegen meines Wissens nicht vor, wären aber natürlich gerade für den hier in Frage kommenden Zweck sehr erwünscht.

## Das erste Vierteljahr.

Erster Monat. Während der ersten 2 Wochen führt das reife neugeborene Wesen ein rein vegetatives Dasein und unterscheidet sich in seiner Nerventätigkeit weder von einer Frühgeburt noch von einem Idioten. Von seelischen Beziehungen — wenn man dies Wort im Sinne einer Beteiligung des Großhirns brauchen darf — ist noch keine Rede.

Die mit dem ersten Atemzuge zu beobachtenden Bewegungen des Neugeborenen bilden die Fortsetzung der bereits im fötalen Leben erworbenen Leistungen des Organismus. Das geht aus der Ähnlichkeit ihres stoßweisen Charakters mit demjenigen, wie ihn die Mutter fühlt, und dem gleichen Verhalten zu früh geborener Früchte hervor. Wahrscheinlich mit dem Eintritt des ersten Schreies und der Atmung vervielfältigen sich diese durch das Spiel der Gesichtsmuskeln, der Finger und Zehen sowie des Schluckens, Gähnens, Hustens, die schon in den ersten Tagen und Stunden regelrecht ablaufen. Das Einführen der Finger in den Mund führt schon beim halbgeborenen Kinde zur geschickten Saugbewegung. Diese Bewegungen sind teils automatischer instinktiver und impulsiver (Preyer) Natur, teils reflektorischer. Sie verlaufen bereits koordiniert. — Andere Bewegungen, die später zu willkürlichen werden, laufen dagegen völlig regellos und unkoordiniert ab; das gilt namentlich für die Bewegungen der Augen und der Hände, Finger und Zehen. Von den Augen werden die verschiedensten Stellungen ausgeführt, wie sie später nur bei hochgradigem Schielen vorkommen.

Daß die Sinnesorgane von den ersten Lebenswochen an reizbar

sind, beweisen die auf Reizung erfolgenden Reflexerscheinungen. Was den Gesichtssinn anbelangt, so ziehen sich die Pupillen in den ersten Lebensstunden bereits auf Lichteinfall zusammen; die Gesichtszüge verändern sich bei Beschattung der Augen, diese schließen sich bei grellem Lichtwechsel, Ende der ersten Woche wird der Kopf nach dem lichten Teile des Zimmers hingewandt. Aber das Kind blickt nicht, es starrt; es verrät durch keine Ausdrucksbewegung, daß es wahrnimmt.

Das Gehör soll im Anfang noch nicht vorhanden sein, wegen des Verschlusses des inneren Ohres durch Schleimmassen. Man sieht aber nicht ein, warum die Kopfleitung nicht vorhanden sein soll. Auch fand Moldenhauer schon bei 6 Stunden alten Kindern, wenn er die Reizung mittels des schrillen Klanges des Spielzeugs Cricri vornahm, das Auftreten von Zucken der Augenlider, Zusammenfahren des Körpers, Stirnrunzeln, Kopfwendungen.

Geruchs- wie Geschmacksnerven sind ebenfalls beim Neugeborenen reizbar. Schlafende Kinder werden, wenn man ihnen Asa foetida vor die Nase hält, unruhig, sie kneifen die Lider zusammen, bewegen den Kopf oder die Arme. Die charakteristische Mimik des Süßen und Bittern läßt sich beim Neugeborenen durch Aufbringen von Zuckerlösung oder Chininlösung hervorrufen. Allerdings finden sich hier erhebliche individuelle Unterschiede, z. B. erfolgt bei einzelnen Kindern beim Versuch mit Zuckerlösung zunächst der Ausdruck bitteren Geschmacks.

Hautempfindlichkeit ist in ihren verschiedenen Qualitäten (besonders für Wärme und Kälte) nachweisbar, wenn auch an den meisten Stellen der Oberfläche noch gering. Hervorragend fein ist sie bereits an den Lippen und an den Wimperhaaren der Augenlider. Berührung jener hat sofort Saugbewegung, dieser Augenschließen zur Folge. Die Reizbarkeit ist durchweg noch gering, so daß auch stärkere Reize, wie Kneifen und Stechen, bei vielen Neugeborenen keine Schmerzäußerungen hervorrufen; dagegen ist die Reflexerregbarkeit groß, nimmt aber rasch ab.

Eine ungewöhnlich frühe Reaktion des Gehöres und Gesichtes glaubt Frau Scupin bei ihrem Söhnchen beobachtet zu haben. Dieses habe bereits am zweiten Tage, als es an der Brust lag, bei lautem Sprechen hinter ihm, den Kopf gewendet und am 4. Tage seien die Augen langsam der bewegten Hand gefolgt.

Das Allgemeingefühl der Unlust und insbesondere des Hungers wird aus dem Schreien des Neugeborenen erschlossen, das letztere auch aus dem Saugen an der in den Mund geführten Hand, der suchenden Bewegung des Mundes, wenn er der Brust genähert wird.

Die wesentlichste Beschäftigung der Neugeborenen ist das Schlafen, das nur alle paar Stunden durch den sich einstellenden Durst und Hunger unterbrochen wird.

Kußmaul, der sich mit der Erforschung dieser Tatsachen zuerst beschäftigt und sie in seiner geistvollen Weise beobachtet und beschrieben hat, erblickt in den geschilderten Reaktionen die ersten Äußerungen seelischer Vorgänge. Ursprünglich Reflexe, geselle sich den dabei erfolgenden Bewegungen die Empfindung

des veränderten Zustandes und das Muskelgefühl hinzu, woraus Vorstellungen einfachster Art erwüchsen. „Wenn ein“, sagt er, „an der Wange gestreichelter Neugeborener den Kopf dreht und mit den Lippen den Finger erfaßt und daran saugt, so fühlen wir uns genötigt, bewegungsvermittelnde Vorstellungen beizuziehen.“ Es liegen, meint er, triebartige Handlungen vor, von traumartigem Bewußtsein begleitet.

Soll man die Bezeichnung seelisch in der gebräuchlichen Bedeutung verstehen, so möchte sich die dargelegte Auffassung doch kaum mit dem Stande unserer jetzigen Kenntnisse von der Entwicklung des kindlichen Nervensystems decken. Denn sie hätte doch mit einer bereits vorhandenen Leistungsfähigkeit des Großhirns zu rechnen. Von einer solchen dürfte aber beim Neugeborenen wohl nicht die Rede sein können, wie denn z. B. Probst diesen auch ohne weiteres als großhirnlos bezeichnet. Und daß in der Tat zu den bisher beschriebenen Leistungen das Großhirn entbehrlich ist, kann aus dem Verhalten von Monstren ersehen werden.

Mir selbst gelang es, eine Mißgeburt, die im achten Schwangerschaftsmonat mit einem Körpergewicht von 1590 g zur Welt kam, 16 Tage am Leben zu erhalten. Die anatomische Untersuchung ergab hinterher das vollkommene Fehlen jeder Andeutung eines Großhirns, der Stumpf des Mittelhirns endete etwas oberhalb der Vierhügel in der Haubengegend, das Chiasma n. opt. und der Sehnerv selbst war vorhanden. Vom Kleinhirn fand sich ein Paar rudimentär entwickelte Hemisphären, der Wurm fehlte. Bei diesem Wesen wurde beobachtet: Zusammenzucken des Körpers bei grellem Lichteinfall, Reaktion der Pupillen, Strampeln mit den Beinen, wenn es losgebunden war, wie ein normales Kind, Krächzen vom ersten Tage an. In späteren Tagen Geschrei, das bei längerer Nahrungspause einen leidenschaftlichen Charakter annahm. Vom 13. Tage an selbständiges Saugen, natürliches Umherblicken. Verziehen des Gesichts und Schreien bei schmerzerregenden Reizen (mechanisch wie thermisch), charakteristisches Mienenspiel auf Einbringung süßer oder bitterer Stoffe auf die Zunge. Plantarreflexe, Sehnenreflexe, kontralaterale Adduktorenreflex vorhanden. Völlig reaktionslos gegen Reize verhielten sich Gehör und Geruch.

In einem von Wichura beschriebenen Falle mit fehlendem Groß- und Kleinhirn fing die 2,7 kg schwere Mißgeburt bei Berührung der Lippen sofort nach der Geburt an zu saugen.

Derartigen Beobachtungen gegenüber könnte man höchstens von einer „Rückenmark“seele (Virchow) sprechen.

In der 3. Lebenswoche — der eine oder andere Zug des Gesamtverhaltens schon Mitte der 2. Woche — beginnt das Bild der anfänglichen Stumpfheit sich allmählich zu ändern. Die Augenbewegungen werden koordiniert, die Augen werden von einem Gegenstand nach einem anderen hinbewegt, und im Beginn der 4. Woche folgen sie dem vorgehaltenen Licht oder den Bewegungen der Mutter. Die Bewegungen der Glieder verlieren den stoßweisen Charakter und nehmen den eines behaglichen Reckens an, die ersten Äußerungen des Lustgefühls. Bei früh entwickelten Kindern kommt es in der 4. Woche auch schon zur Bildung von dem einen oder anderen Vokal, dem ersten Beginn des Lallens. — Ende der 4. Woche hebt das Kind den Kopf im Bade.

Gehörseindrücke sind schon vermögend, das schreiende Kind auf kurze Zeit zu beruhigen.

Die Mimik fängt an, Ausdrucksbewegungen hervorzubringen: fühlt es sich wohl und behaglich, so ist die Miene heiter und auch schon lächelnd, bei Unlustgefühl wird das Gesicht finster, das Geschrei nimmt bereits bestimmte Nuancierungen an, je nach der besonderen Ursache.

Beim Kind Scupin wurden am 16. Tage die ersten Tränen beobachtet.

Im allgemeinen bekommt das Gesicht schon einen gewissen Ausdruck von Intelligenz und Aufmerksamkeit. Man beobachtet auch schon Staunen und Erschrecken: dieses hat einen Moment Lautlosigkeit und Starre des Körpers zur Folge, bevor Geschrei und Körperbewegungen beginnen. Beim Anblick der Mutter reißt das Kind die Augen auf und öffnet den Mund.

Im zweiten Monat beginnt beim Durchschnitt der Kinder das Lallen; namentlich das „örö“ oder „ärä“ pflegt zuerst gebildet zu werden, woran allmählich weitere Zusammenstellungen von Vokal und Konsonant sich anschließen. Es ist immer der Ausdruck behaglicher Stimmung und stellt schon eine Art Experimentieren mit der den späteren motorischen Sprachmechanismus bildenden Muskelkombination vor; sobald das Kind dessen fähig geworden, beginnt es diese Fähigkeit zur Übung, zum Experimentieren zu benützen. Es ist die zweite sensomotorische Verknüpfung: jetzt im Bereich des Gehörorganes, wie vorher das Folgen mit den Augen in dem des Sehorganes. — Der Zeitpunkt, wo sich diese Leistung einstellt, ist beim einzelnen Kinde verschieden.

| Bei Eva Stern | | |
|---|---|---|
| und bei einer eigenen Beobachtung | fiel der Beginn schon in die | 3. Woche |
| „ Aments Nichte | „ „ „ „ „ | 9. „ |
| „ Preyers Sohn | „ „ „ „ „ | 7. „ |
| „ Hilde Stern | „ „ „ „ „ | 7. „ |
| „ Siegismunds Sohn | „ „ „ „ „ | 7. „ |
| „ Günter Stern | „ „ „ „ „ | 8—9. „ |

Eva Stern gab in der 6. Woche schon eine Art Erzählung in Lalllauten von sich; in einem Fall eigener Beobachtung konnte man mit dem 7 Wochen alten Knaben bereits eine Art Unterhaltung führen. — Sprach man sanft auf ihn ein, so antwortete er mit den ihm zur Verfügung stehenden Silben und zappelte dabei mit Armen und Beinen, blitzenden Auges und lachenden Mundes.

Jetzt mehren sich die Anlässe, die imstande sind, Lustgefühl zu erregen, z. B. der Anblick glitzernder Gegenstände, die Annäherung des mütterlichen Antlitzes, akustische Eindrücke (Gesang, Klavierspiel), lebhafte Farben, das Aufrichten in vertikale Haltung; es gibt sich durch jauchzende Töne, Heben und Senken der Arme, auch schon durch wirkliches lautes Lachen (7. Woche) zu erkennen.

Die Augen folgen mit Präzision und Schnelligkeit den vorgehaltenen Gegenständen, aus dem Verhalten der Pupille erkennt man, daß sie bereits für Nähe und Ferne akkomodieren. Daneben kommen aber wieder Zeiten, wo das koordinierte Spiel der Augenmuskeln wieder gänzlich mangelt — wie denn überhaupt die Entwicklung in Wellenbewegungen vor sich geht: zeitweise plötzlich rascher Fortschritt, denen dann wieder kürzere oder längere Zeit Stillstand und selbst Rückschritt nachfolgt, um sich nach einer gewissen Zeitspanne der Ruhe wieder auszugleichen. In der sensomotorischen Verknüpfung erweitert sich der Umfang im Gebiete des Sehens: rasch entwickelte Kinder (z. B. Scupin) fangen bereits an, nach einem gesehenen Gegenstand (farbiger Ball) mit dem erhobenen Arm zu langen.

Manche Gesichtseindrücke regen auch gegen Ende des zweiten Monats gewisse seelische Bewegungen an: so bewirkte das Vorbinden des Lätzchens, das immer vor der Brustmahlzeit stattfand, schon bei einem 7wöchigen Knaben gieriges Blicken, Suchen mit dem Mund, Bewegen der Händchen.

Auch die übrigen Sinne nehmen an Schärfe zu, starke Schallerscheinungen bewirken Zusammenzucken des Körpers und zuweilen kataleptische Haltung der Arme.

Fähigkeit und Lust zu körperlicher Bewegung mehren sich, der Kopf wird in gehobener Stellung eine Zeitlang gehalten.

Der Sohn von Dix drehte sich Mitte des 2. Monats selbständig aus der Rückenlage in die Seitenlage.

Einige Eltern berichten von schon um diese Zeit beobachteten Nachahmungsversuchen, z. B. Spitzen des Mundes, Herausstrecken der Zunge. Doch verlieren sich diese Einzelleistungen wieder und erscheinen erst viel später als dauernder Erwerb.

Endlich regen sich neben dem allgemeinen Lust- und Unlustgefühl auch schon die ersten Anfänge gewisser Affekte, so zeigte z. B. das Dixsche Kind Ende des 2. Monats Angst vor dem Fallen, wenn es im Bad über Wasser gehalten wurde.

Der 3. Monat ist gekennzeichnet durch einen wichtigen Fortschritt der Augenbewegung; das Kind lernt einen Gegenstand fixieren. Schon im 1. und sicherer im 2. Lebensmonat folgen, wie wir sahen, die Augen einem bewegten Gegenstand; aber dabei handelt es sich, anfangs wenigstens ohne Zweifel, um einen reflektorischen Bewegungsantrieb. Jetzt aber, und zwar in ganz allmählichem Übergang, lernt das Kind die Augen willkürlich auf einen bestimmten Gegenstand einzustellen, sucht ihn und betrachtet ihn. An diesem Vorgang kann eine seelische Bewegung erkannt werden; es wird ein Gegenstand wahrgenommen, auf ihn richtet sich die Aufmerksamkeit und nun tritt die Tätigkeit des Willens hinzu, der Blick wird gerichtet. Der Zeitpunkt, wo dieser Mechanismus völlig gebrauchsfähig wird, ist bei den einzelnen Kindern verschieden; doch dürfte er im allgemeinen in den Lauf des 3. Monates fallen. — Häufig treten bei dem Akt des Fixierens Mitbewegungen auf, z. B. Spitzen des Mundes, Spannung der äußeren Augenmuskeln, weite Öffnung der Augen — alles Bewegungen, die gespannte Aufmerksamkeit verraten.

Bei dem Kinde Preyer, ebenso bei Dix fiel der Beginn dieser Fähigkeit auf den 80. bis 81. Tag, in einem Falle meiner Beobachtung schon auf das Ende der 7. Woche. — Bei anderen Kindern wieder später.

Mit der Entwicklung der Einstellung der Augen auf einen Gegenstand verschwinden die unkoordinierten Augenbewegungen endgültig (bis Ende des 3. Monates). Diese Tatsache verdient mit Rücksicht auf etwaiges pathologisches Schielen Beachtung. Die fixierende Augenbewegung wird auch durch Schalleindrücke angeregt. Das Kind wendet den Kopf nach der Schallquelle und sucht mit den Augen, bis es diese gefunden hat.

Auch die Bewegungen der Arme und Hände werden in diesem Monat zielbewußter. Während diese vorher noch alles fahrig, ungeschickt, sich gegenseitig verquerend ausführten und mehr zufällig als absichtlich zum Munde gelangten, werden sie jetzt nach einem gesehenen Gegenstande verlangend ausgestreckt, halten sich beim Saugen die mütterliche Brust. Nun beginnt auch das Fassen und Halten eines Gegenstandes in der Hand. In der 11. Woche wird das Spielzeug der Klapper umfaßt. Mitte der 13. Woche umfaßt das Kind den Finger der Mutter und führt ihn zum Munde, wie denn überhaupt die Hand und was sie hält mit Vorliebe zum Munde geführt wird und allmählich mit zunehmendem Geschick. Zur Betrachtung mit den Augen kommt um diese Zeit das Betasten mit den Fingern hinzu. Vom eigenen Körper fehlt dabei noch jede Vorstellung. Die aufmerksame Betrachtung und Betastung der eigenen Hände wie einer ganz neuen und fremden Erscheinung übt auf den Beobachter des Kindes einen ganz eigentümlichen Reiz, die handgreifliche Vorstellung des „Unbewußten“, aus.

Dabei nimmt nun die Aufmerksamkeit auf die Umgebung von Tag zu Tag zu, und es beginnt schon die Deutung einzelner Gesichtswahrnehmungen, als erste Entwicklung von Vorstellungen.

Der Knabe Scupin erkannte in der 12. Woche zum ersten Male die Mutterbrust als Nahrungsspenderin: er betrachtete sie mit aufgerissenen Augen und mit allen Zeichen der Gier. Andere Erscheinungen, z. B. sein Spiegelbild, waren ihm völlig gleichgültig und bedeutungslos. Ähnlich verhielten sich verschiedene andere Säuglinge.

Die Körperkraft nimmt zu. Die Kinder fangen bereits an, die ersten Sitzübungen zu machen.

### Zweites Vierteljahr.

Den wichtigsten Fortschritt in diesem Lebensabschnitt stellt die Aneignung des Greifens dar, insofern hier im Anschluß und in der Analogie des Fixierens ein zweiter Willensakt erscheint.

Wenn bisher in den vorhergegangenen Wochen die Hand schon fähig war, hineingelegte oder zufällig hineingeratene Gegenstände zu umfassen und damit zu manipulieren, so war dieses, ähnlich wie das dem Fixieren vorhergegangene Folgen der Augen, in der Hauptsache und jedenfalls im Anfange ein reflektorischer Vorgang, der allerdings mit der Zeit Bewegungs- und Muskellagevorstellungen herbeizuführen geeignet war. Das nun folgende Langen nach einem erblickten Gegenstand drückt das Begehren aus, und diesem folgt die zweckdienliche Handlung. Zunächst erfolgt dieses Ausstrecken der Hand und das Erfassen des erblickten Gegenstandes ungeschickt, in ataktischer Art an diesem vorbeifahrend, allmählich aber wird diese Bewegung immer sicherer, begleitet von den Zeichen angespannter Aufmerksamkeit und Willenstätigkeit, bis der Versuch regelrecht gelingt. Anfangs wird mit allen Fingern und der vollen Hand gegriffen, später vermag das Kind feinere Gegenstände (z. B. ein Haar) auch nur mit Daumen und Zeigefinger zu fassen.

Der Zeitpunkt, wo diese von Tag zu Tag sich vervollkommnende Leistung einsetzt, pflegt in die 17. bis 19. Woche, also vom Übergang des 4. auf den 5. Monat zu fallen; nahe der Mitte des 2. Vierteljahres. Auch hier werden freilich mancherlei individuelle Unterschiede beobachtet, doch fallen sie bei gesunden Kindern nicht allzuweit auseinander.

Mit dieser Fähigkeit ausgestattet, greift das Kind, das die Entfernungen noch nicht abzuschätzen vermag, nun auch nach Dingen, die es sieht, aber nicht erreichen kann, einem entfernten glänzenden Körper, dem Mond oder dergleichen.

Stern, Dix, Miß Shin meinen aber, daß diese den fraglichen Bewegungen von Preyer gegebene Deutung nicht richtig sei, vielmehr orientiere sich das Kind rasch im Raume, während jene nach fernen Gegenständen erfolgende Bewegung kein Greifen, sondern ein Langen als Ausdruck des Begehrens sei. Wenn aber Preyer erzählt, daß sein Sohn (in späterer Entwicklungsperiode) ein Blatt Papier, das der Vater aus dem zweiten Stockwerk heruntergeworfen, vom Boden aufgehoben und versucht habe, es dem Vater wieder zu reichen, so scheint das doch ein Beweis falscher Entfernungsschätzung zu sein.

Nun fängt das Kind alsbald zu „experimentieren“ an, wie Preyer sich ausdrückt, nämlich Handlungen auszuführen, denen es eine erkennbare Wirkung folgen sieht. Es schlägt mit einem ergriffenen Stabe auf alles Umgebende ein, wobei es den Schall des Schlages hört, es nimmt Papier, knetet es, zerreißt es in kleine Stücke (und führt Teile davon in den Mund) u. dgl.

Die Fähigkeit der Deutung von Vorgängen in der Umgebung, von der schon im früheren Stadium die Rede war, stellt sich jetzt auch bei weniger geweckten Kindern ein. Z. B. werden sie unruhig und verlangen nach der Tür, wenn die Mutter den Mantel anzieht, lachen die Eltern an, während sie fremde Personen mit ernstem Gesicht betrachten. Sogar überlegter Handlungen scheinen einzelne schon fähig.

Darwin erzählt von seinem 5monatigen Söhnchen, bei dem Versuche, den väterlichen Finger zum Munde zu führen und daran zu saugen, sei die den Finger umklammernde Hand hinderlich gewesen, darauf sei es mit der Hand dem Finger entlang gegangen, bis die Fingerspitze frei wurde und habe dann an dieser gesaugt.

Erhöhte Aufmerksamkeit auf allen diesen Gebieten wird daran erkannt, daß manche Kinder dem herabgefallenen oder herabgeworfenen Spielzeug nachblicken, daß es auch durch weitentfernte Schallwirkungen sich im Saugen stören läßt, daß es an zahlreicheren Klängen Gefallen hat, daß der Geschmack wählerisch wird.

Abweichungen nach der negativen Seite sind aber in dieser Beziehung nicht pathologisch; das Nachblicken fehlt bei gesunden Kindern oft noch im 7. Monat und stellt sich erst im 9. ein.

Von Affekten wird außer dem Erstaunen und Erschrecken auch gelegentlich schon Verlegenheit beobachtet.

Der Ausdruck für Lust und Unlust nimmt an Vielgestaltigkeit zu. Bilaterales Auf- und Abwärtsbewegen der Arme, Zappeln mit allen vier Extremitäten, Jauchzen, Krähen, lautes Lachen folgt auf sanftes

Anreden, Zunicken, auf das Erscheinen des mütterlichen Gesichtes über dem Bettchen.

Erlöschen des Mienenspiels, Herabziehen der Mundwinkel, Stirnrunzeln, Trägheit der Bewegungen, Glanzlosigkeit der Augen, Blaßwerden des Gesichts verraten die Unlust die schon durch den Anblick ungewohnter Erscheinungen (z. B. der Mutter mit einem großen Hut auf dem Kopf) durch starkes Anfahren, dunkelgekleidete Person, rauhen Ton einer Männerstimme u. dgl. hervorgerufen werden kann.

Die Körperhaltung nimmt größere Selbständigkeit an. Einigermaßen kräftige Kinder sitzen im 5. und 6. Monat frei auf dem Arm, kurze Zeit auch frei auf dem Tisch oder Teppich, stehen, gehalten, fest auf dem Schoß der Mutter.

Ein Knabe meiner Beobachtung stand bereits im 6. Monat auf dem Sofa, wenn er sich anhielt, allein. Der Knabe Dix hielt im 4. Monat den Kopf dauernd aufgerichtet.

Es finden sich aber auch auf diesem Gebiete große individuelle Unterschiede Manche Kinder kriechen schon im 6. Monat, ja früher; so schob sich ein Knabe meiner Beobachtung schon im Alter von 11 Wochen (dritter Monat), wenn er auf den Bauch gelegt wurde, mittels Arm- und Beinbewegungen ein Stück vorwärts. Andere lernen es dagegen viel später, so der Knabe Dix mit 9 Monaten. Das sonst sehr gut entwickelte Kind Scupin erst Anfang des 16. Monats.

Nachahmungsversuche kommen in größerem Umfange zur Beobachtung; z. B. Kopfnicken, Kopfschütteln, Hervorstrecken der Zunge u. a. Ein zweiter größerer Fortschritt neben dem Greifen gibt sich in der reicheren Gestaltung der Lautgebung kund. Fast alle Vokale, mehrere Doppellaute und eine Anzahl Konsonanten werden vom Durchschnittskind im sechsten Monat beherrscht, und dienen auch bereits zum Ausdruck von Stimmungen. Sogar ein gewisses Wortverständnis findet sich in Andeutungen.

Strümpells Töchterchen hatte schon im 3. Monat als Freudenäußerung die Silbe „ah, ah" ausgesprochen. Im 2. Vierteljahr ließ es Doppelsilben mit den Konsonanten g, d, n hören.

Ein Knabe meiner Beobachtung sprach in der 26. Woche die Silben „mam" und „bab".

Lindners Töchterchen betrachtete im Alter von 5 Monaten das Pendel einer Uhr; der Vater trug es hin und sagte „Tic Tac". Wenn er später das Wort aussprach, wiederholte es das Kind (5 Monate alt) mit einem Blick auf die Uhr.

Humphreys berichtet von einem Mädchen, das im Alter von 5 Monaten eine drollige Nachäffung einer in seiner Nähe geführten Unterhaltung mit allerhand Lauten und ähnlichem Tonfall vollzogen hatte.

Scupins Knabe machte im Alter von 4 Monaten, als der Wagen, in dem er gefahren wurde, über holpriges Pflaster ging, große entsetzte Augen. Nachher, auf ebenem Weg in behaglicher Stimmung, antwortete er auf Zusprache der Mutter mit einer Flut von erregten Lauten.

Wenn aber Wyma von einem Mädchen von 5 Monaten erzählt, es habe beeits einsilbige Worte benützt, um bestimmte Begriffe auszudrücken, z. B. „ning", wenn es Milch haben wollte, „going", wenn es auf den Boden gestellt sein wollte, so fällt dies aus dem Rahmen aller sonstigen Erfahrungen heraus, und wird auch von verschiedenen Autoren angezweifelt.

## Das dritte Vierteljahr.

Der Hauptfortschritt in diesem Zeitabschnitt liegt in der wachsenden Fähigkeit zum Verkehr mit der Umgebung. Zwar fehlt zu diesem Zweck noch die Sprache, aber Preyer hebt nachdrücklich hervor, daß das Kind, bevor es Worte zu bilden imstande ist, schon über Begriffe verfügt, über die es sich mit seiner Umgebung durch Gebärden zu verständigen sucht. So blickt es z. B. von einem auffallenden Gegenstand mit staunendem oder fragendem Ausdruck weg zur Mutter oder Pflegerin hin, und gegen Ende dieser Periode hebt es den Arm und zeigt, zuerst mit der ganzen Hand, dann aber mit dem Finger darauf hin. Die Fähigkeit, durch Reaktion mit unartikulierten Silben auf Anreden eine Unterhaltung zu führen, stellt sich auch bei langsam vorwärts schreitenden Kindern jetzt ein.

Es beginnt jetzt auch bereits das Verständnis für einzelne Worte, wobei nach Stern allerdings anfangs wohl mehr die Gebärden des Sprechenden als der Wortklang, die Wirkung hervorbringen, jedenfalls unterstützen. So wird z. B. der Name des Kindes oder die Bezeichnung von Gegenständen der Umgebung richtig gedeutet. Auf Fragen wie: „Wo ist die Uhr?“ „Wo die Blumen?“ usw. wendet das Kind den Kopf nach dem fraglichen Gegenstand und blickt ihn an; Aufforderungen, wie „mach bitte, bitte“, „gib das her“, „leg das hin“ werden gegen Ende des neunten Monats richtig befolgt — freilich nicht ohne noch häufige irrtümliche Verwechslungen (z. B. auf die Frage: „Wie groß bist du?“ macht das Kind die Gebärde „bitte, bitte“ usw.).

Dem eigenen Sprachorgan stehen gegen Ende des Zeitabschnittes fast alle Vokale und Doppellaute und die meisten Konsonanten mit Ausnahme etwa der Zahnlaute und Zischlaute, zur Verfügung, sie werden zur Silbenbildung benutzt, meist mit einfacher oder mehrfacher Wiederholung; so kommt „mamam“, „papa“, „baba“, „dädä“, „nänä“ u. a. zustande. Dies wird aber noch ohne jeden Sinn hervorgebracht. — Immerhin vertritt manche Silbe jetzt frühere ganz allgemeine Ausdrucksweisen, so tritt z. B. bei dem Begehren nach Nahrung an die Stelle des Schreiens eine der erwähnten Silbenfolgen oder eine Art Girren oder dgl.

Einzelne Kinder sind Ende des 9. Monats schon imstande, einzelne Worte nachzusprechen, wie „Papa“; dies kostet aber immer eine weit größere Anstrengung, als das spontane Aussprechen desselben Wortes. Recht groß sind hier die Verschiedenheiten in der Schnelligkeit der Fortschritte bei den einzelnen Kindern.

Darwins Sohn verstand schon im 7. Monat den Namen der Wärterin und sah, wenn er ihn hörte, nach ihr hin.

Strümpells Töchterchen sah im 8. Monat nach der Uhr, auf die Frage: Wo ist Tictac?“ (Lindners Tochter — s. oben — bereits im 6. Monat.)

Lindners Sohn spricht bereits im 8. Monat (30. Woche) vorgesprochene Laute nach, hält lange Lall-Monologe. Dessen Tochter ahmte das Vorlesen der Zeitung im zweiten Lebenshalbjahre mit den Silben: „degatte gatte gatte“ nach.

Sigmunds Sohn versteht im 9. Monat die Worte: Vater, Mutter, Licht, Fenster, Mond, Gasse.

Scupins Sohn spricht Ende des 9. Monats das Wort „Papa“ nach.

Eigene Beobachtung. Ein Knabe von 7 Monaten sieht bei Nennung des Namens Luther nach der auf dem Schreibtisch des Vaters stehenden Lutherbüste. Dagegen reagiert er auf das Wort Melanchthon nicht durch Anblicken der ebenfalls dort stehenden Büste dieses Geisteshelden. Anfang des 9. Monats zupfte er Vater und Mutter mit den Worten „Dädä" und „Mam": sie sollen sich an den Kaffeetisch setzen.

Baronin Taubes Tochter (nach Preyer) ahmt im 8. Monat Gebärden nach und ruft, wenn jemand laut verlangt wird, „oh".

Tiedemanns Sohn weist Ende des 9. Monats, wenn ihm etwas auffällt, mit dem Finger darauf, ruft „ah ah" und sieht die Umstehenden an.

Die im 2. Vierteljahr erworbenen Leistungen gewinnen im 3. an Genauigkeit, Sicherheit und Kraft; allerdings nicht selten unter vorübergehenden Rückschlägen.

Die Aufmerksamkeit auf und das Interesse am Spielzeug wachsen, ein herabfallendes Stück wird ganz regelmäßig gesucht oder mit den Augen verfolgt. Das Ergriffene wird noch immer gern zum Munde geführt, der jetzt offenbar auch als Tastorgan benützt wird. Doch bedient sich das Kind jetzt auch der Finger und Hände dazu, wobei die rechte Hand immer bevorzugt wird (bei Aments Tochter schon vom 4. Monat an.) Die Erfahrung, daß, was gesehen wird, auch betastet werden kann, gibt zur Erweiterung der Wahrnehmung und einfacher Begriffe Gelegenheit. Das „Experimentieren" wird immer beliebter.

Beispiel aus etwas späterer Zeit. Preyers Sohn vergnügte sich (im 14. Monat) damit, den Deckel einer Kanne neunundsiebenzigmal auf und zu zu klappen; bei dem entstehenden Geräusch zwinkerten die Augen; der ganze Vorgang wurde mit gespitztem Munde und allen Zeichen großer Aufmerksamkeit verfolgt.

Das für die leisesten Geräusche empfindliche Gehör erregt verwickelte Willensakte; hört das Kind etwas fallen, so sucht es mit Kopf und Augen umher, um das Gefallene zu entdecken.

Geruch und Geschmack zeigen sich bereits so fein und eigenwillig entwickelt, daß es der Pflegerin bei der Entwöhnung nicht selten recht große Schwierigkeiten bereitet.

Auch die Herrschaft über die Sphinkteren erwerben schon innerhalb dieses Vierteljahres manche Kinder so weit, daß sie sich bei Anwendung einiger Sorgfalt zur Reinlichkeit erziehen lassen; bei den meisten Kindern geschieht dies aber erst später.

Kopf- und Rumpfhaltung werden jetzt auch beim Durchschnitt der Kinder sicherer, ebenso Stehen auf den Beinen fest, und manches Kind macht, unter den Achseln geführt, bereits stampfende, ja hüpfende Gehbewegungen am Ende dieser Periode.

Der Gesichtsausdruck zeugt von der zunehmenden Intelligenz, die Nachahmungsversuche setzen sich fort und dehnen sich auf kompliziertere Tätigkeiten der Erwachsenen aus. So beobachtet man bei früh Entwickelten z. B. schon die Geste des Schreibens auf Papier mit dem Bleistift in der Hand.

Die Affekte werden mannigfaltiger, es regt sich das Gefühl der Furcht, des Widerwillens; auch Wut in richtigen Anfällen kommt schon vor; andererseits Zärtlichkeit (namentlich für die Mutter), aber auch Eifersucht (wenn einem anderen Kinde etwas Liebes erwiesen wird).

## Das vierte Vierteljahr

bringt keine auffälligen Neuerwerbungen in den seelischen Leistungen, sondern in der Hauptsache die Vervollkommnung der bereits im vorigen Zeitabschnitt angelegten und bei langsamer sich entwickelnden Kindern das Auftreten der von rascher vorwärts gekommenen bereits erworbenen Leistungen.

Auf sensorischem Gebiete nimmt die Deutung der wahrgenommenen Eindrücke an Umfang zu und führt damit zu größerem Verständnis der Umgebung. Das Kind versteht z. B. jetzt die Manipulationen bei der Nahrungszubereitung und verfolgt sie mit gespitztem Munde. Es begreift die Erscheinung des Spiegelbildes, wundert sich aber, daß beim Schlagen nach dem Bild die Hand auf eine glatte Fläche trifft. Erscheint das Bild des Vaters neben dem seinigen, so sieht es sich nach dem Original um. Schätzung der Entfernungen pflegt noch mangelhaft zu sein. Jetzt beginnt auch eine gewisse Empfänglichkeit für Farbe; nicht etwa, daß das Kind schon Farben klar unterscheiden oder gar ihre Benennung verstehen könnte, aber es macht doch Unterschiede in der Empfänglichkeit für solche Reize; gelb, glänzende Farben wie Gold, Silber, auch weiß und schwarz, erregen Lustgefühle, während die anderen Farben noch ganz gleichgültig lassen.

Gehörseindrücke werden auch bereits zu Schlüssen verwertet. Dem Kinde Preyer z. B. war das Geräusch des Feuermachens geläufig. Als dieses Geräusch im Nebenzimmer ertönte, blickte es nach dem Ofen im eigenen Zimmer. Geschrei des Kindes läßt sich durch den „St"- oder „Sch"-Laut beschwichtigen. Ein Kind schlägt mit dem Löffel auf den Teller und bemerkt, daß jedesmal, wenn es den Teller gleichzeitig mit der andern Hand berührt, der laute Schall gedämpft wird. Hohe gesungene Töne oder sonstige Klänge erregen Lustgefühl.

Berührungen der Haut werden sofort an allen Körperoberflächen richtig lokalisiert; durch Betasten wird die Gestalt der Körper allmählich begriffen; die Empfindlichkeit gegen Temperaturunterschiede bleibt bestehen, äußert sich sogar unter Umständen beim bloßen Anblick kältespendender Geräte durch Zeichen des Widerwillens.

Auf motorischem Gebiete werden oft schon in diesem Vierteljahr, besonders gegen Ende des ersten Lebensjahres, große Fortschritte gemacht. Doch ist hier, wie etwa nur noch beim Erlernen der Sprache, der Spielraum, innerhalb dessen die einzelnen Kinder bestimmte Ziele erreichen, ein ganz besonders großer. Nach Demme hängt dies mit der mehr oder weniger kräftigen Entwicklung des Gesamtkörpers zusammen.

Das Sitzen ist bei vielen Kindern schon im zehnten Monat mit völlig gerade gestrecktem Rücken (z. B. im Bade) längere Zeit möglich und bleibt von da eine Errungenschaft fürs ganze Leben. Auch freies Stehen für kurze Zeit gelingt schon öfters im Anfang des vierten Vierteljahres — bei schwächlichen Kindern verstreichen dagegen oft noch Monate, bevor diese Leistung erreicht wird. Das unter den Achseln gestützte Kind macht schon im 11. Monat Vorwärtsbewegungen mit

den Beinen, und gegen das Ende des ersten Lebensjahres gelingt vielfach schon das Gehen, manchmal bloß mit Laufgürtel oder im Laufkorb, manchmal aber auch ohne solche Hilfe.

Z. B. eigene Beobachtung: Knabe W. läuft in der letzten Woche des ersten Lebensjahres einige Schritte vom Vater zur Mutter, sein Bruder H. läuft zur gleichen Zeit bereits frei durch das ganze Zimmer. Dagegen erfolgte bei Kind Preyer die gleiche Leistung erst im 16. Monat, bei Kind Scupin Ende des 15. Monats, nach Demme bei schwächlichen Kindern erst im vierten Halbjahr (ohne daß Krankheit vorlag), im 22., 23., 24. Monat. Andererseits sind aber einzelne Kinder schon im neunten Monat bis zu dieser Funktion vorgeschritten. — Ebenso ist es mit dem selbständigen Aufstehen.

Der Greifbewegung und der Festhaltung der ergriffenen Gegenstände ist das Kind nun völlig mächtig. Die Flasche wird, während das Kind trinkt, mit beiden Händen gehalten, die Gegenstände fest mit den Fingern umgriffen und mit ihnen hantiert. Auch das feine Fassen. mit zwei Fingern wird fortgesetzt, zierlich nach den vom Schwamme herabträufelnden Wasserfäden gegriffen. Auch wohl mal in die Kerzenflamme, das aber, um es nie wieder zu wiederholen, denn jetzt verfügt das Kind über

Gedächtnis. Das zeigt sich an verschiedenen Zügen. Es erkennt den Vater nach mehrwöchiger Abwesenheit wieder, es bemerkt, wenn an einer gewohnten Stelle ein Gegenstand (Uhr, Vase oder dgl.) gestanden hat und durch ein anderes Gerät ersetzt ist, diese Veränderung und zeigt es durch fragende Gebärde. Es sieht nach dem leeren Bett, was der Vater verlassen hat, bei der Frage: „Wo ist der Vater?"; es merkt sich, zu welcher Türe das Dienstmädchen herausgegangen und dgl. mehr.

Ament berichtet von seinem Töchterchen, daß dieses sich am Ende des 1. Lebensjahres an ein Verschen erinnert habe, das sie im 4. Monat und später nicht wieder gehört habe.

Mit der richtigen Deutung von Sinneseindrücken wächst nun der Besitz verfügbarer Vorstellungen und damit die Intelligenz. Preyer macht, wie schon bemerkt, mit Recht darauf aufmerksam, daß das Kind Begriffe hat, bevor es sprechen kann, wenn sie auch nicht die Schärfe besitzen wie nach diesem Erwerb.

Jetzt wird auch die Initiative des Willens kräftiger. Das Kind läßt die Spielsachen nicht mehr fallen, sondern wirft sie zu Boden und blickt ihnen dann nach, so weit es kann, stellt sich sogar dazu in seinem Stühlchen auf. Es nimmt sich ein Stückchen Zwieback oder dgl. vom Tisch, um es zu essen, trinkt aus dem Glase.

In raschem Zeitmaß wächst das Verständnis der Worte (und Gebärden). Die verschiedenen Teile des Gesichts werden nach Nennung des Wortes vom Kinde richtig bezeichnet (Nase, Auge, Mund, Ohr), zahlreiche Gegenstände des Wohnzimmers werden richtig mit dem betreffenden Wortklang in Zusammenhang gebracht, auf den Namen des Kindes wird auch bei Durchschnittsentwicklung reagiert, ebenso der Name der Pflegerin, die Bezeichnung des Vaters, der Mutter verstanden. Das kann alles schon an der Grenze zwischen dem dritten und vierten

Vierteljahr sich ereignen. — Im weiteren Verlaufe kommen dann, mehr nach dem Ende des ersten Lebensjahres, die üblichen Kunststücke, „wie groß ist das Kind?", „gib Händchen", „gib Küßchen" usw. hinzu.

Das Wortverständnis geht kürzere oder längere Zeit dem eigenen Bilden sinnhabender Worte voraus; die Übung des sensorischen Sprachzentrums geht derjenigen des motorichen vorher. Zwar war der Gebrauch des physiologischen Komplexes zum eigenen Sprechen ja schon mit dem Lallen in Bewegung gesetzt, und wird auch die Lallsprache zunächst reicher und mannigfaltiger. Namentlich werden die einzelnen Silben deutlicher ausgesprochen, die Artikulation geschickter und die Kombination von Konsonanten und Vokalen bedeutend reichhaltiger. Solche Lautbildungen, die z. B. Scupin aufgezeichnet hat, sind: „Date", „atta", „hä", „gä", „tätätä", später „ätsch"„ ‚abuja", „jesses". — Schließlich kommt ein Zeitpunkt, wo eines dieser Lallwärter zum sinnhabenden Worte wird, das vielfach im Anfang eine ganze Anzahl von Bedeutungen hat, wie z. B. Mamam ebensowohl für die Nahrung wie für die Mutter, oder auch ein Spielzeug in Anwendung gebracht wird. Mehrere Beobachter fanden, daß am frühzeitigsten ein bestimmter Begriff mit einem sinnhabenden Wort bezeichnet wird: das Verschwinden eines Gegenstandes, einer Person, einer Erscheinung, also ebensowohl das Fortgehen der Pflegerin, eines Besuches, wie das Wegrollen eines Spielzeugs oder das Verlöschen eines Lichtes: Gemeinhin dienen für diesen Begriff die Silben atta, aba oder dgl.

Der Zeitpunkt, wo das erste sinnhabende Wort sich einstellt, ist sehr verschieden, nach einer Zusammenstellung von Stern liegt er zwischen dem 9. und 16. Monat.

Preyer und besonders Stern heben hervor, daß das erste sinnhabende Wort die Bedeutung eines Satzes, des „Einwortsatzes"*), hat, der anfangs immer volitionaler oder emotionaler Natur ist und erst sehr viel später den Charakter der Konstatierung bekommt. Man kann danach dieses erste Wort ebenso gut als Interjektion wie als Substantivum auffassen. Das erste Wort bleibt bei vielen Kindern längere Zeit (2 bis $2^1/_2$ Monate lang) das einzige. Preyers Sohn besaß Ende des ersten Jahres zwei Worte, erst nach einem halben Jahre kamen weitere hinzu.

Schwerer als das spontane Aussprechen wird den meisten Kindern das Nachsprechen, es erfolgt häufig nur unter großer Anstrengung; leichter als Worte gelingen einzelne Silben.

Beispiele individueller Verschiedenseiten in Sprachverständnis und Sprachleistung.

Bei Eva Stern gelang es, im Alter von $2^1/_2$ Monaten durch Vorsagen ihrer Lalllaute diese als Nachahmung hervorzulocken.

Sigismunds Sohn drückt sein Wohlgefallen im 11. Monat durch „ei ei" aus.

*) So bedeutet z. B. Mama: „gib mir zu trinken", Mutter, oder „setz mich auf den Stuhl", oder „nimm mich auf den Arm" — begleitet von der entsprechenden Gebärde.

Lindners Tochter spricht im 11. und 12. Monat viele Worte, sogar ganze Sätze nach.

Eigene Beobachtung. Knabe W. ist im 12. Monat noch kein einziges Wort nachzusprechen imstande.

Darwins Sohn ist im 10. der Nachahmung von Gebärden und von Lauten mächtig.

Eigene Beobachtung. Knabe O. macht im 11. Monat die bekannten Kunststückchen auf die Frage: „Wie macht's der Hund, das Pferd, der Esel?" „wie macht's der Großpapa?" „wie groß bist du?", schüttelt als Zeichen der Verneinung mit dem Kopfe.

Taine erzählt von einem französischen Mädchen, das im 10. Monat Verständnis für Fragen hat, z. B. das Bild des Großvaters lachend ansieht, wenn gefragt wird: „où est grandpapa?", oder sich nach der Mutter wendet, wenn die Frage bezüglich dieser gestellt wird.

In der Nachahmung von Gebärden zeitigt unser Zeitabschnitt auch Fortschritte. Nicken und Schütteln mit dem Kopfe, Winken, Drohen mit dem Finger, Wiegen der Puppe, Schöpfen mit dem Löffel, sich das Kleidchen bürsten u. a. Bewegungen der Erwachsenen werden geschickt ausgeführt.

Die Affekte vervielfachen sich weiter. Schüchternheit und Verlegenheit machen sich stärker geltend. Zorn und Trotz äußern sich durch Geradestrecken des Körpers und finsteren Gesichtsausdruck. Begehren wird durch Zusammenschlagen bittender Hände ausgedrückt. Schelmerei, sogar Heuchelei kommt in Andeutungen vor.

## Das fünfte Vierteljahr.

Dieser Abschnitt dient in der Hauptsache der weiteren Vervollkommnung der Fortbewegung, und — in noch langsamem Zeitmaß — der Sprache.

Die Mehrzahl der Kinder lernt jetzt frei stehen und gehen, oder, wo das noch zurückbleibt, geschickt kriechen.

Die selbständige Durchmessung von Raum hat großen Einfluß auf die Entwicklung der Raumvorstellungen, der Orientierung in der Umgebung, der Erweiterung des kindlichen Horizontes. Der dem jungen Wesen eingeborene Drang zur Bewegung kann sich nun in viel erfolgreicherer Weise austun, als es durch das Zappeln und Strampeln des nicht von der Stelle bewegten Kindes der Fall ist, und mit jeder fortschreitenden Woche geschieht das dann auch immer unermüdlicher.

Dix hat bei seinem Sohne, als er das Ende des 5. Vierteljahres erreicht hatte, versucht, die motorischen Leistungen des Knaben (der mit einem Jahre um den Geburtstagstisch gegangen war), zu messen. Er hängte ihm in der Zeit von 9 bis $1^1/_2$ Uhr und von 3 bis $6^1/_2$ Uhr, also im ganzen von acht Stunden, einen Schrittmesser an und fand, daß er

am 19. November 1907 . . . . 19772
„ 20. „ „ . . . . 14682
„ 21. „ „ . . . . 16600

Schritte gemacht hatte.

Auf die Nachmittagsstunden kamen immer mehr Schritte (am 20. November das Doppelte) als auf die Vormittagsstunden. Die Schrittlänge betrug 10 cm, das Kind legte also täglich eine Strecke von 1,7 km zurück. Dies würde bei dem gut

entwickelten Knaben pro Kilo einen Weg von rund 150 Metern ergeben, eine ganz ansehnliche Leistung.

Der Knabe Tiedemann war schon im 14. Monat so beweglich, daß er von allen Höhen herunter hüpfen wollte — ohne noch eine Vorstellung von den dabei in Betracht kommenden Entfernungen zu haben.

Die Sprache vervollkommnet sich insofern, als viele rasch entwickelte Kinder ihren Wortschatz bereits etwas vermehren, und so in diesem und dem folgenden Vierteljahr allmählich sechs, acht und selbst mehr Worte in Besitz bekommen. Ferner wird das Verständnis für zahlreichere Worte geläufig, endlich macht das Nachsprechen, mit geschickterer Artikulation als früher, gegen Ende dieser Periode erhebliche Fortschritte. Die einzelnen sinnhabenden Worte werden in dieser Zeit in sehr, sozusagen diffuser Weise gebraucht, werden von einem Gegenstand auf den anderen übertragen, z. B. das Wort „Puppe" wendete Sterns Tochter Hilde anfangs auf eine wirkliche Puppe, nachher aber auch auf ihren Stoffhund und schließlich auf jedes größere Spielzeug an. Ein von Meumann beobachtetes Kind hatte eine Ente quaken hören, benannte dann die Ente mit „quak", bald alles Vogelartige (was sonst gewöhnlich mit „piepiep" bezeichnet wird), ebenso dann eine Münze, worauf ein Adler zu sehen und schließlich auch Münzen ohne das Bild eines Vogels; — macht also einzelne Merkmale zum Träger des sprachlichen Symbols.

Die Ausführung von verstandenen Geheißen, die schon im vorhergegangenen Vierteljahr von vielen Kindern sehr ausgiebig geleistet wurde, wird jetzt allgemein. Hierbei kommen aber auch um diese Zeit noch öfters Mißverständnisse vor, so schlägt sich das Kind an das Trotzköpfchen auf die Frage: „Wie groß bist du?" u. ä.

Beispiele individueller Verschiedenheit:

Preyers Sohn sprach im 5. Vierteljahr höchstens erst ein oder zwei sinnhabende Worte.

Das Mädchen Strümpell bildet im 13. Monat selbständig für „Taube" das onomatopoetische Wort „Kurru". Im 14. Monat spricht sie deutlich Kopf, Buch, rot, Tante, gut, Mama, Baum.

Lindners Sohn drückte Begehren durch das Wort „dä" oder „dat" aus (im 14. Monat).

Scupin's Sohn spricht im 13. Monat „dada" in der Bedeutung „was ist das?" im 15. Monat his = Fisch, ss = Fliege, pupu = putput beim Anblick von Hühnern.

Eigene Beobachtung. Knabe O. will im 15. Monat alles nachsprechen, überlegt lange, und spricht dann „nach seiner Weise" nach, vieles richtig.

Knabe W. sagte einmal, als ihm der Hut vom Kopfe gefallen, Mitte des 14. Monats: „Hut", nachher lange Zeit nicht wieder. Als er klingeln hörte (selbe Zeit) legte er den Finger an die Nase und spricht „Horch!"

Mit der freieren Bewegung im Raum und der Erweiterung des Kreises begriffener und voneinander unterschiedener Objekte nimmt die Intelligenz und die Initiative zu. Es werden schon Schlüsse gezogen, z. B. aus Hut und Manschetten, die das Kind sieht, zieht es den Schluß, daß es väterliches Zubehör ist; das photographische Bild wird wie ein Spiegelbild umgedreht; die Bedeutung von Geräuschen wird richtig erkannt. Das Interesse an Tieren entsteht. Die Äußerungen des

Willens geschehen mit selbständigem Vorgehen. Das Kind geht an den Schrank, will ihn aufschließen, sieht nach, ob eine zugeschlagene Tür richtig geschlossen ist, variiert seine Spiele in besonderer Weise und freut sich, wenn ihm etwas gelungen ist, bläst die Kerze aus, sieht sich nach den Eltern um, wenn es auf den Tasten des Klaviers herumpaukt, u. dgl. m.

Im Nachahmen wird es erfinderisch: Öffnen und Schließen der Hand, Kopfschütteln, Achselzucken, Kußbewegungen, den Ball aufheben und fallen lassen — alles wird prompt wiederholt.

Nachgeahmte Gebärden werden allmählich zum Ausdruck eigner Vorstellungen oder Gemütsbewegungen benützt, z. B. Ablehnen wird mit Abwenden des Kopfes und mehrmaligem Bewegen des Armes nach der Seite ausgedrückt.

Bemerkenswert ist, daß das Kind vom eigenen Körper noch immer keine klare Vorstellung hat. Kinder lieben in diesem Alter auf alles, was in den Mund gesteckt wird, auch z. B. den Finger der Mutter, herzhaft zu beißen. Der Knabe Preyer biß sich aber auch in den eignen Finger, in den eignen Arm, als ob's fremde wären.

Die Gemütsbewegungen der Eitelkeit, der Zärtlichkeit, der Ehrliebe, der Reue treten schon vereinzelt auf.

Der Knabe Tiedemann weinte (Mitte des 15. Monats), wenn man die Hand, die er darreichte, ausschlug.

Ein Mädchen eigener Beobachtung will vom Teller der Mutter naschen. Der Vater sieht es ernst und scharf an; darauf wird es selbst ernst, senkt die Mundwinkel und fängt bitterlich an zu weinen. (Mitte des 14. Monats).

Musikalische Veranlagung fängt bereits Anfang des 2. Lebensjahres an, sich zu erkennen zu geben. Solche Kinder werden still und lauschen beim Gesang eines Vogels, beim Klavierspiel, singen Töne richtig nach, und auch ganze Melodien. Stumpfs Sohn sang die ganze Tonleiter im 14. Monat richtig, nur in höhere Oktave transponiert, nach.

Auch für wohlriechende Gerüche beginnt das Kind empfänglich zu werden.

### Das sechste Vierteljahr.

Wesentliche Neuerwerbungen weist die psychische Entwicklung während dieses Zeitraumes nicht auf; der bisherige Besitz wird aber vertieft und befestigt. Daneben kommen aber auch Stillstände auf manchen Gebieten vor, z. B. werden Worte oder auch Gesten, deren das Kind bereits mächtig war, wieder vergessen, um später wieder aufzutauchen.

Der Wortschatz vermehrt sich nur langsam; Ausnahmen kommen vor, daß schon jetzt in kurzer Zeit sehr viel zahlreichere Worte gebraucht werden, im allgemeinen fällt dieser Termin erst später. Auch der Gebrauch nur eines Wortes an Stelle eines Satzes macht nur in seltenen Fällen einer Erweiterung Platz. Aber der Gebrauch der verfügbaren sinnhabenden sechs bis acht oder zehn Worte im gleichbleibenden Sinne

haftet fester. Im Wortverständnis zeigt sich größere Fertigkeit in der Wahrnehmung von feineren Unterschieden in der Artikulation, z. B. zwischen Ohr und Uhr, Stirn und Kinn, Nase und Blasen und anderen ähnlich klingenden Worten. Auch kompliziertere Worte werden richtig verstanden, z. B. Gießkanne, Thermometer. Allerhand Geheiße werden nun auch von langsamer entwickelten Kindern gut befolgt. — Beim Nachsprechen läßt die Artikulation noch vielfach zu wünschen übrig (didda statt tictac; Betta statt Bertha; ala = Paula; ei schei = eins, zwei; milss = Milch; Feisch = Fleisch usw.)

Stern, C. und W., geben eine Tabelle über die Zeit, die vom Beginn des Einwortsatzes bis zum Bilden einer Verbindung von mehreren Worten zu Sätzen vergeht (Stadium des Einwortsatzes); sie dauerte

| | | | |
|---|---|---|---|
| 5 | Monate | bei | G. Stern und Knabe Tögel, |
| 5½ | „ | „ | Gheorgov's älterem Sohn, |
| 6 | „ | „ | „ jüngerem „ |
| 7 | „ | „ | Hilde Stern und Idelbergers Sohn, |
| 7½ | „ | „ | Aments Nichte und Eva Stern, |
| 8½ | „ | „ | Lindners Sohn, |
| 12 | „ | „ | Preyers Sohn. |

Der Gang wird allmählich auch beim Durchschnitt der Entwicklung automatisch; das Kind bedarf dabei nicht mehr anstrengenden Impulses, es kann sich während des Gehens frei umsehen, schon etwas tragen, sich umdrehen. Auch über die Türschwelle lernt es schreiten. Auch andere koordinierte Bewegungen werden sicherer, das Essen mit dem Löffel gelingt besser; der Weg mit dem Schlüssel zum Schlüsselloch wird gefunden; beim Greifen fährt die Hand allerdings bei manchen Kindern noch neben, über oder unter das Begehrte.

Die Intelligenz äußert sich in der häufigeren Ausführung zweckdienlicher Handlungen oder in der Erinnerung an richtig gedeutete Vorgänge: ein Beweis, daß die Begriffe sich mehren, ohne daß sie bereits an den Wortklang geknüpft sind.

Ein Kind will z. B. einen Gegenstand, ein Spielzeug erreichen, das in einem höheren Fach liegt, es holt sich die Fußbank, steigt auf diese und kommt so zum Ziele. Ein anderes Kind holt unter dem Schranke den verlaufenen Ball mit dem Peitschenstiel hervor, nachdem es solches von der Mutter gesehen. Den Schlüssel zu dem Schrank, in dem es Kuchen verschlossen weiß, holt das Kind und reicht ihn der Mutter; ein anderes macht beim Anblick eines Kastens, aus dem es tags zuvor Kuchen bekommen hat, die Gebärde des „bitte, bitte". Auch interessante Assoziationen kommen bereits vor.

Knabe Scupin ruft beim Anblick seiner Großmutter „uhu"; in deren Zimmer hat er eine Spieldose mit Kuckucksruf gehört. Er sieht einen Karrenwagen stehen und sucht nach dem Hunde, der ihn ziehen soll. (Beides im 18. Monat.)

Zahlenbegriffe fehlen in dieser Zeit noch vollständig, wenn auch manche Kinder einige Zahlworte hintereinander aussprechen können. Auch das Verständnis für Bilder ist noch kaum entwickelt. Oft werden Fragen noch falsch verstanden.

Vom Knaben Tiedemann wird allerdings berichtet, daß er schon in der zweiten Hälfte des 16. Monats Gegenstände im Bilderbuch richtig erkannt habe.

Der Nachahmungstrieb bleibt groß.

Axel Preyer setzt sich (im 6. Vierteljahr) einen Ring auf den Kopf, nachdem der Vater es vorgemacht, bürstet Kleider und Möbel, bläst in ein Jagdhorn wie der Vater, ahmt das Rauchen nach, macht sich eine Schleppe. — Hilde Stern ahmt das Pfeifen des Vaters nach, indem sie ein möglichst hohes Quietschen hören läßt. Auch das Schnurren der Weckeruhr, das Gurgeln der Erwachsenen sind beliebte Objekte hierfür.

Affekte und ihre Äußerungen werden immer lebhafter. Die Eitelkeit gibt sich durch eine gewisse Vorliebe, sich im Spiegel zu sehen und dabei Gesichter zu schneiden, zu erkennen, Schuldbewußtsein äußert sich in Stillwerden und Erbleichen, Eifersucht durch Wegdrängen eines anderen Kindes, das geliebkost wird; Betrübtheit durch Blicksenkung und Kopfneigung, wenn die Eltern zürnen, Angst vor Hinfallen, vor Tieren, Furcht durch Flucht, wenn Züchtigung droht; Wut durch Hinwerfen auf den Boden, Stoßen mit den Füßen, nach empfindlicher Strafe oder Verweigerung dringender Bitte.

## Das vierte Halbjahr.

Die weitere Darstellung kann sich auf größeren Zeitraum erstrecken, da die Entwicklung der einzelnen Fähigkeiten sich mehr und mehr durcheinanderschiebt.

Die zweite Hälfte des zweiten Lebensjahres hat für die geistige Entwicklung des Kindes besondere Bedeutung; denn in ihr werden die wichtigsten Elemente der Sprache erworben. Es wurde schon hervorgehoben, daß in den vorausgegangenen Monaten schon eine mehr oder weniger große Zahl einzelner Sinn habender Worte gelernt werden, die aber zunächst lediglich der Ausdruck an den konkreten Einzelfall geknüpften Begehrens, Lust- oder Unlustgefühls sind und mit allgemeinen Begriffen nichts zu tun haben. Jetzt aber, je nach der Schnelligkeit der Entwicklung zwischen dem 18. bis 24. Monat, erfolgt mit einem Male, ruckartig, ein ganz gewaltiger Fortschritt. Wie C. und W. Stern in ihrem Buche (wohl dem besten, was bisher über die Sprachentwicklung des Kindes geschrieben ist) es ausdrücken, macht das Kind um diese Zeit eine der größten Entdeckungen seines Lebens: diejenige nämlich, daß jedes Ding seinen besonderen Namen hat, und daß diese Namengebung erforderlich ist. Nun beginnen lebhafte Kinder tagtäglich ununterbrochen zu fragen, um eben solche Bezeichnung jedes Gegenstandes kennen zu lernen. Da heißt es fortwährend: „das?“ „das?“ oder „isn das?“ Mit der auf diese Weise sich mehrenden Kenntnis steigt nun zur selben Zeit der Wortschatz in steiler Kurve in die Höhe.

Sterns geben hierüber folgende Zusammenstellung:

Stern, Hilde, verfügt im Alter von 1;3*) über 8 Worte, von 1;11 über 275 Worte.
Stern, Günter, „ „ „ „ 1;2 „ 19 „ , „ 2;4 „ 310 „

*) Diese Zahl drückt nach dem von Stern und anderen geübten Gebrauch das Alter in der Weise aus, daß die Zahl vor dem Semikolon das erreichte Jahr und die nach dem Semikolon die erreichten Monate des darauf folgenden Jahres bedeutet.

Majors (Amerikaner) Sohn verfügt im Alter von 2; 0 über 143 Worte, von 3; 0 über 564 Worte.

Devilles (Franzose) Tochter verfügt im Alter von 1; 7 über 174 Worte, von 2;0 über 668 Worte.

Wertheims (Frau) Tochter verfügt im Alter von 1; 6 über 119 Worte, von 2; 0 über 435 Worte.

Die Wortklasse, die sich zunächst so stark vermehrt, sind (neben Interjektionen) Substantive. Gegen Ende des Abschnittes werden nun durch Aneinanderreihung von Substantiven Sätze gebildet, und erst nach Verlauf von weiteren Monaten tritt das Zeitwort und allmählich im dritten Jahre und später Eigenschaftswort, Umstandswort, Fürwort, Bindewort, Zahlwort hinzu.

Auch über diese Entwicklung sei noch eine lehrreiche Zusammenstellung C. und W. Sterns mitgeteilt.

| Es verfügte | | | Substantive | Zeitworte | übr. Wortklass. |
|---|---|---|---|---|---|
| Hilde Stern mit | 1; 3 | Alter über | 100 Proz. | — | — |
| „ | 1; 6 | „ „ | 85 „ | 15 Proz. | — |
| „ | 1; 8 | „ „ | 78 „ | 22 „ | — |
| „ | 1; 11 | „ „ | 63 „ | 23 „ | 14 Proz. |
| Günter Stern mit | 1; 2 | „ „ | 100 „ | — | — |
| „ | 1; 11 | „ „ | 69½ „ | 18½ „ | 12 „ |
| „ | 2; 4 | „ „ | 65 „ | 16 „ | 19 „ |
| Wertheims Tochter mit | 1; 6 | „ „ | 81 „ | 12½ „ | 6½ „ |
| „ | 2; 0 | „ „ | 60 „ | 22½ „ | 17½ „ |
| Majors Sohn „ | 2; 0 | „ „ | 90 „ | 6 „ | 4 „ |
| „ | 2; 6 | „ „ | 72 „ | 19 „ | 9 „ |
| „ | 3; 0 | „ „ | 46 „ | 29 „ | 25 „ |
| Devilles Tochter mit | 1; 7 | „ „ | 74 „ | 11½ „ | 14½ „ |
| „ | 1; 10 | „ „ | 65 „ | 21½ „ | 13½ „ |
| „ | 2; 0 | „ „ | 61½ „ | 24 „ | 14½ „ |

des gesamten Wortschatzes.

Bleibt auch die Aussprache, die Artikulation der einzelnen Worte, namentlich der mit Doppelkonsonanten beginnenden und überhaupt der schwierigeren, noch weit über diese Periode hinaus bei vielen Kindern noch mangelhaft, so erfährt doch durch den Erwerb der zahlreichen an das Wort geknüpften klareren Begriffe der Horizont des geistigen Lebens bedeutende Erweiterung.

Jetzt entwickelt sich auch das Ichgefühl. Bei den meisten Kindern gibt sich das nicht sogleich durch den Gebrauch des Wortes „ich“ zu erkennen, sondern sie bezeichnen sich mit ihrem Namen oder der Benennung, die ihnen von der Umgebung gegeben wird, wie „Bubi“ oder dergleichen. Das geschieht durchschnittlich um den 20. Monat herum. Es zeigt das aber ohne weiteres, daß das Kind sich jetzt von seiner Umgebung unterscheidet. Besonders ergötzlich kommt diese Selbstobjektivierung zum Vorschein, wenn sich das Kind mit seiner Phantasie in eine Person der Umgebung (Vater oder Mutter) versetzt und nun im Sinne dieser von sich spricht.

Dies pflegte z. B. ein Knabe im Alter von 20 Monaten zu tun, wenn er mit seinem Baukasten beschäftigt war; da ertönte das Selbstgespräch: „Delikat baut der Junge, jaja!" oder im 23. Monat äußerte das nämliche Kind vor dem Schlafengehen: „Ist denn der Junge schon da?" „Na da krabble nur hinein, du Goldjunge, ins warme Bett!" (Eigne Beob.)

Das Wort ich erscheint erst später, Anfang des dritten Lebensjahres. Kinder mit älteren Geschwistern können aber schon früher dazu kommen; im allgemeinen lernen sie es dann zuerst als Gegensatz zu den Geschwistern sprechen, wenn diese z. B. etwas begehren: „ich möchte einen Apfel" oder dgl., dann kommt zum Vorschein: „ich auch." —

Nicht nur in bezug auf die eigene Person, sondern auch auf verschiedenste lebende und leblose Gegenstände der Umgeburg regt sich nun die Phantasie, indem sie ihnen selbsterfundene Bedeutungen zulegt; so gewinnt der Wechsel in Spiel und Beschäftigung, das Hin- und Hertragen von Gegenständen, das Aneinanderreihen von Steinen und Muscheln, das Ausziehen und Einschieben von Kästen, das Arbeiten im Sande für das tätige Kind inneres Leben.

Der Knabe Scupin z. B. spielt mit jedem Lappen wie mit einer Fahne, wiegt einen Holzklotz als Puppe in den Armen, hält den Gummischuh des Vaters über den Kochtopf und ruft: „macht ähäh" (Mitte 24. Monat).

Logik und Ordnungssinn entwickeln sich; es kommt bereits die Zeit, wo jede Inkonsequenz der Erzieher erbittert. Überlegte Handlungen mehren sich, und Schlüsse werden gezogen. Das Gedächtnis für frühere Erlebnisse ist erstarkt, während meist vergessen ist, was wenige Stunden vorher geschah.

Der Knabe Tiedemann erinnert sich, als er ein Zimmer betritt, in das er vier Wochen vorher einmal gekommen war, daß er damals Schläge bekommen, weil er es verunreinigt hatte. Wenn er an den Tisch gesetzt werden will, macht er das Zeichen eines Bedürfnisses (weil er nur dann auf das betreffende Stühlchen gesetzt wird). — Übrigens hält er sich erst von Ende des zweiten Jahres an reinlich. —

Ein Mädchen im 24. Monat sieht beim Spazierengehen einen Mann im Grase liegen und spricht: „arme Mann, will slafen, hat kein Bett." (Eigene Beob.)

Einem Knaben, erzählt Preyer, macht die Mutter aus einer Postkarte einen Schlitten, der bald ruiniert ist. 4 Wochen später sieht das Kind wieder eine Postkarte bringen; da spricht es zur Mutter: „Mama, litten!"

Von Affekten kommt zu den früheren hinzu Stolz und Hochgefühl. Die Ausdrucksbewegungen für diese erscheinen in Gestalt einer lächerlichen, aufgeblasenen Haltung und Mimik. Staunen, z. B. beim Anblick des strahlenden Weihnachtsbaumes äußert sich jedoch bei manchem Kind in stiller, fast starrer Unbeweglichkeit, ehe das lebhafte Interesse sich einstellt. Zärtlichkeit wird jetzt durch die Bewegung des Küssens, dessen Bedeutung klar geworden, zu erkennen gegeben, Begehren durch Hinzeigen mit Hand oder Finger. — Auch Schamgefühl beginnt sich zu regen.

Aments Tochter weigerte sich im Alter von 20 Monaten, ihr Bedürfnis in Gegenwart anderer zu verrichten.

Die Lust, nachzuahmen, äußert sich in der Bereitwilligkeit, schon allerhand kleine häusliche Dienste oder Verrichtungen, wie Staubwischen,

Asche aus dem Ofen nehmen, vor der Tür die Füße abstreichen u. dgl. zu besorgen. Hierher gehört auch die Bewegung des Niesens, wenn man dem Kinde eine Blume gibt, daran zu riechen.

Auf motorischem Gebiete besteht der Fortschritt in größerem Umfang und Sicherheit koordinierter Bewegungen, Tanzen, schnelles Laufen, Rückwärtsgehen werden gelernt; wenn auch anfangs noch etwas unbeholfen.

Übrigens steigert sich namentlich im Bereich des Geschmacks und Geruches die Sinnenschärfe, die Eindrücke beider vermischen sich aber noch in der Empfindung.

Das Sehen richtet sich mit Aufmerksamkeit auch auf kleine Gegenstände, am Boden kriechende Insekten, Schnecken u. dgl.

Ganz fehlend oder höchst mangelhaft bleibt der Farbensinn (wo er nicht, wie bei Preyer, durch unmittelbare Versuche geübt wird) und der Zahlenbegriff.

## Die erste Hälfte des dritten Lebensjahres.

Um diese Zeit beginnt der Farbensinn sich zu entwickeln. Zwar ist das Kind noch weit entfernt, etwa die Farben richtig zu benennen, aber es versteht die Bezeichnungen, wenn sie genannt werden und unterscheidet danach.

So brachte der Knabe Scupin im Alter von 28 Monaten bei einem Spaziergang auf dem Lande eine Ranunkelblüte mit den Worten: „Da Butterblumerle“, verbesserte sich aber: „gelbes Blumerle.“ Er wurde nun aufgefordert, eine blaue Blume zu bringen; darauf suchte er unter den zahlreichen dortstehenden gelben Blumen eine blaue Glockenblume heraus. — Ende des 29. Monats bezeichnete er die Milch als weiß.

Axel Preyer, mit dem allerdings schon von der ersten Hälfte des 2. Lebensjahres an Versuche über Farbenempfindlichkeit angestellt waren, wählte Ende des 25. Monats aus verschiedenfarbigen Täfelchen rot und grün fast immer richtig, dann gelb, Ende des 26. Monats meist auch blau richtig. Im 30. Monat konnte er diese Farbe auch zutreffend benennen.

Bei den Kindern Stern dagegen entwickelte sich die Fähigkeit, die Farben zu unterscheiden, erst im vierten Lebensjahr.

Wenn der Gesichtssinn auch noch immer die Aufmerksamkeit in reger Spannung erhält (so daß z. B. Axel Preyer einen Defekt im Schlafrock des Vaters mit dem Worte „näen“ monierte), so übertrifft jetzt doch das Gehör jenen an psychogener Bedeutung. Es werden jetzt auch Begriffe klar, die nur auf dem Wege des Ohres erlangt werden können, z. B. derjenige des Donners, das Sausen des Windes, des Wasserplätscherns usw. Auch durch die in größter Entfernung entstehenden Geräusche wird die Aufmerksamkeit erregt und zu Schlüssen auf die Schallquelle angeregt.

Die durch die Geruchsempfindung erwerbbaren Begriffe sind noch sehr unklar.

Kind Scupin bekam im Alter von 29 Monaten leere Patronenhülsen des Vaters in die Hand, und sagte darauf: „riecht gut“, aber auf das Irrtümliche dieser Bezeichnung aufmerksam gemacht, spricht er einige Zeit später von derselben Wahrnehmung: „tinkt“ (stinkt).

Nicht in dieser Weise suggestibel ist der Geschmack. Hier läßt sich das Kind nichts vormachen, sondern weist energisch zurück, was ihm nicht schmeckt.

Das Hautgefühl, namentlich der Wärmesinn, wird feiner und differenzierter, so wird jetzt „warm“ und „heiß“ unterschieden.

Die Muskelleistungen nehmen an Kraft und Ausdauer zu. Das Kind ist schon zu größeren Spaziergängen fähig, ohne zu ermüden. Im Freien wälzt es sich im Grase, schlägt Purzelbäume, springt über Steine, von Erhöhungen herunter. Zu Hause steigt es frei Treppen auf und ab, klettert auf Tische und Schränke. Die Fähigkeit, mit dem Löffel zu essen, ist von den meisten Kindern erworben.

Die Fähigkeit, rechts und links zu unterscheiden, fehlt aber noch in dieser Periode des Lebens. Ebenso bleiben die Zahlwörter noch unverstanden. Wenn gezählt wird, so geschieht es in der Weise, daß das Kind eine Anzahl gleichartiger Dinge (Kugeln oder dgl.) mit der Bezeichnung „eins“ „und noch eins“ „und noch eins“ usw. aneinander reiht. Es addiert, aber kann die Summe noch nicht benennen. Höchstens bis zum Zahlenbegriff „zwei“ gelangt das Kind, während es vielleicht eine durch Nachsprechen erlernte Zahlenreihe von 1 bis 10 herzusagen vermag.

Die Zahl der überlegten Handlungen nimmt zu. Das Kind ist imstande, kleine Kommissionen auszuführen, findet sich auf der Straße zurecht (27. Monat), hilft der arbeitenden Dienerin, will aber selbst bei Spielen und sonstigen Verrichtungen allein, ohne fremde Hilfe, fertig werden.

Die Tätigkeit der Phantasie wird immer lebhafter.

Knabe Tiedemann belustigte sich, 27 Monate alt, Krautstengel wie Personen untereinander verkehren und sich gegenseitig besuchen zu lassen. Knabe Scupin machte im selben Alter den Kutscher, belebte aber auch den Ofen mit einer unheimlichen Gestalt „Buhu“.

Auch Phantasielügen kommen vor.

Die Affekte und Triebe nehmen ein immer individuelleres Gepräge an, die verschieden veranlagten Charaktere sind auch für den Fernerstehenden zu erkennen, während Eltern oder Pfleger dies freilich schon viel früher zu beurteilen in der Lage sind. Selbstbeherrschung macht sich geltend, das Kind spricht sich die Geheiße der Eltern vor, um sie nicht zu übertreten.

Die Sprachmechanik vervollkommnet sich. Von Anlauten macht besonders das h und das r noch Schwierigkeiten, von Konsonanten das qu und das sch. Die Lallworte mit bestimmtem Sinn machen allmählich richtigen Bezeichnungen Platz, z. B. tritt an Stelle des „atta“ für die Beobachtung des Verschwindens das Wort „weg“ oder „fort“.

Das Wortverständnis ist fast unbeschränkt, und das Nachsprechen von Worten gelingt fast ausnahmslos. Die Anwendung der Worte geschieht noch häufig mißverständlich, namentlich die gegensätzlichen Ausdrücke werden vielfach verkehrt, z. B. „suchen“ statt „finden“ und

umgekehrt; „gestern“ „heute“ „morgen“ werden verwechselt. Gefragt wird „was“, „wer“, „wo“. Dagegen „warum“ noch nicht verstanden.

Es werden nun auch zusammengesetzte Sätze sowie Nebensätze gebildet; z. B. „will mal sehen, daß er kommt“. Neben den Zeitwörtern im Infinitiv tritt die Konjugation des Imperfektes und des Futurums auf, ferner selbstgebildete, aber wie Preyer hervorhebt, im Grunde nicht unlogische Partizipien: „gegeht“, „getrinkt“ u. ähnl.; der bestimmte und unbestimmte Artikel, das unpersönliche „es“ werden erworben. Jetzt bildet das Kind auch selbständig Worte, die ihm nicht beigebracht sind, z. B. „tole“ für Kohle, „dals“ für Salz.

### Die zweite Hälfte des dritten Lebensjahres.

Wir gelangen mit diesem Zeitabschnitt an die Grenze derjenigen Periode der psychischen Entwicklung, über die seitens der Eltern ausführliche Notizen und Tagebücher veröffentlicht sind. Jenseits sind zwar über einzelne Kategorien der Entwicklung, namentlich über die Weiterbildung der Sprache des gesunden Kindes, treffliche Beobachtungen vorhanden, aber ein Gesamtbild auf Grund tatsächlichen Materials zu geben ist zur Zeit noch nicht möglich.

Im Bereiche der Sinnestätigkeit kommt es jetzt, ungefähr um die Mitte des Zeitraumes (33. bis 34. Monat), zu klareren Begriffen der Farben, insofern eine Anzahl dieser von dem Kinde nicht nur richtig erkannt, sondern auch benannt wird.

Axel Preyer bezeichnet in diesem Alter die Farbe der Baumblätter und Wiesen mit „grün“, während er noch nicht lange vorher auf die Frage, „wie sie wären“, mit „gar nix“ geantwortet hatte.

Kind Scupin kennt jetzt die Farbe grau, Ende des dritten Jahres bezeichnet es „schwarz“ und „lila“ richtig. — Über „grau“ täuscht es sich noch zuweilen, „orange“ benennt es richtig. Über Helligkeit und Mattheit der Farbe herrscht noch keine Klarheit.

Übrigens sind auch im Gebiet der Entwicklung des Farbensinns die individuellen Verschiedenheiten groß. So unterschied das von Miss Shinn beobachtete Kind bereits Ende des zweiten Lebensjahres fast alle Farben mit völliger Sicherheit.

Das Gehör deutet das Geräusch des aus dem Hahn fließenden Wassers, oder ferner Pferde Huftritte, rollender Wagen u. dgl. richtig.

Der Geruch ist für viele Nuancen empfindlich; bemerkenswert ist aber, daß für die immerhin beim Menschen nicht besonders scharfen Empfindungen dieses Sinnes noch immer unpassende Bezeichnungen gebraucht werden.

Kind Scupin spricht beim Geruch von Pelargonienblättern, „sie riechen grün“; im 36. Monat aber sagt es: „riecht häßlich“. Im 34. Monat hatte es aber auch den Geruch der Veilchen als „häßlich“ bezeichnet. Flieder bezeichnet es dagegen Ende des 3. Lebensjahres als „schön“ riechend.

Der Geschmack ist für die verschiedenen Schattierungen der Reizmittel dieses Sinnes immer empfänglicher. Salzige und saure Speisen in gewissen pikanten Zubereitungen erregen keinen Widerwillen mehr; die Leidenschaft für Süßigkeiten aller Art ist allgemein verbreitet.

Die Lokalisationen der Tastempfindung sind am ganzen Körper genau. Kältereize sind nicht mehr ohne Unterschied unangenehm, z. B. kalte Waschungen machen schon im 30. Monat Freude, allerdings bei dem methodisch abgehärteten Kind Preyer.

Die Intelligenz zeigt sich jetzt so weit entwickelt, daß manche Kinder bereits logische, zuweilen sogar schnippische Antworten geben. Die Gespräche der Eltern, auch wenn sie leise geführt werden, begegnen schon viel größerer Aufmerksamkeit und auch größerem Verständnis, als jene sich oft träumen lassen. Auch manche Handlungen der Umgebung werden bemerkt und gelegentlich ausgeplaudert; das „enfant terrible“ kommt zum Vorschein. Verwickeltere Bilder, auch die Abbildungen und Photographien Verwandter finden Verständnis. Die Dienstbeflissenheit in Haus und Küche wird zusehends reger.

Beim Spiel tritt die Neigung, zusammenzusetzen und aufzubauen, gegenüber der früheren Leidenschaft, zu zertrennen und zu zerstören, in den Vordergrund. Dies ist allerdings je nach Veranlagung des Kindes bald schon früher, bald auch erst später bemerkbar.

Der Knabe Scupin war früher ermahnt worden, beim Spazierengehen und windigem Wetter den Mund geschlossen zu halten. Im 31. Monat hieß man ihm — in der Stube — den Mund zuzumachen. Er antwortete: „ist doch kein Wind hier.“

Verschen und kleine Erzählungen lernt das Kind jetzt leicht und gern. Allerdings pflegt es Unverstandenes dabei entweder wegzulassen oder — in oft komischer Weise — zu entstellen; auch noch in späteren Zeiten.

Beispiel aus späterer Zeit. Ein etwa 5 jähriger Knabe pflegte in dem seinerzeit beliebten Lied „Schleswig-Holstein meerumschlungen“ in der zweiten Zeile stets statt stammverwandt „Stampferland“, oder in einem von der Mutter gesungenen Lied statt „fragt mein Herz in bangem Schmerz“ in „Bauch und Schmerz“ zu singen.

Ein 31 Monate altes Mädchen will, als der ein Jahr ältere Bruder ein Verschen vorträgt, sich beteiligen und beginnt: „Cili heiß ich, wenig weiß ich, aber mit den Jahren werd' ich — besser.“ Eben dieses Kind erzählt im gleichen Alter eine lange Geschichte, wie sie vor einem Hunde geflohen sei. (Eig. Beob.)

Zuweilen kommt es zu plötzlichem altklugen Ausbruch aufgeschnappter Redensarten Erwachsener, z. B. „wirklich großartig“ oder „das versteht sich am Rande“ u. dgl.

Das Walten der Phantasie tritt besonders im kindlichen Spiele, aber auch durch manche Erdichtung im Verkehr mit Erwachsenen hervor. Mit den Puppen oder anderem Spielzeug werden Gespräche und Gegengespräche geführt, ganze Erlebnisse reproduziert (z. B. das Erbrechen mit der nachfolgenden Reinigung), die Personifikation lebloser Dinge reicht über die nächste Umgebung hinaus.

So äußerte sich der Knabe Tiedemann — in gewissem Sinne antiker Anschauung sich nähernd — in der Abenddämmerung: „Die Sonne ist zu Bett gegangen; morgen steht sie wieder auf, trinkt Tee, ißt Butterbrot.“

Die Affekte gestalten sich immer kräftiger lust- und unlustbetont, ihre Ausdrucksbewegungen mannigfaltiger. Widerspruchsgeist tritt in den Vordergrund und kommt nicht nur durch Wort und Ge-

bärde, sondern auch durch Handlungen zum Ausdruck. Das Verbotene lockt zur Ausführung, nicht selten zeigen sich dabei schon ziemlich derbe Züge von Frechheit; so versuchte der Knabe Scupin die Eltern aus der Stube zu stecken, wenn er etwas Verbotenes vorhatte. Trotz, stundenlanges Schmollen, das Gefühl der Beschämung, der Verlegenheit, Schuldbewußtsein äußern sich in deutlicher Weise.

Andererseits beobachtet man aber Fremden gegenüber unter Umständen Zutraulichkeit, selbst Dreistigkeit.

Ein $2^3/_4$ jähriges Mädchen wird zu einem Spaziergang mitgenommen. Am Kaffeetisch eines Gasthauses wird sie plötzlich vermißt. Man findet sie in einem anderen Zimmer, wo sie auf dem Schoß eines Feldgrauen sitzt und sich mit Kuchen traktieren läßt. (Eigene Beob.)

Im Gegensatz dazu findet man aber auch größere Ängstlichkeit als früher, manchmal scheinbar nicht recht erklärlich.

$2^3/_4$ jähriger Knabe wird mit den Eltern auf einem Spaziergang in eine kleine Ausstellung von Erinnerungen an ein Schlachtfeld mitgenommen. Er betrachtet mit Interesse die Kugeln, alten Gewehre, Säbel usw. Als aber der Wärter ihm einen alten Helm aufsetzen will, wird er ängstlich und spricht: „nein nein, später." (Eig. Beob.)

Knabe Scupin ängstigt sich im 35. Monat vor dem Schnurren einer Spielzeug-Lokomotive.

Auch die Abneigung, im Zimmer längere Zeit allein zu bleiben, hängt wohl mit einer gewissen Ängstlichkeit zusammen. Die Prüfung des kindlichen Mutes, das man etwa im Freien allein läßt, ohne daß es die Eltern erblickt, pflegt in dieser Lebensperiode wohl meist negativ auszufallen. Furcht vor kleinen Tieren, Spinnen u. dgl., hängt wohl mit der schärferen Aufmerksamkeit auf feinere Einzelheiten der Umwelt zusammen.

Für die Erziehung von Wichtigkeit ist es, daß gegen Ende des 3. Lebensjahres sich verletztes Ehrgefühl nach Züchtigung mittels Schlägen durch Wutanfälle oder andere explosive Äußerungen zu erkennen gibt.

Das Gedächtnis zeigt gewisse Kontraste. Während es für die jüngste Vergangenheit, für gehörte Verschen, Erzählungen, gesehene Personen oder Örtlichkeiten usw. ausgezeichnet ist, versagt es gegenüber länger vergangenen Beobachtungen und Erlebnissen vielfach vollkommen.

Knabe Scupin hatte monatelang ein lebendes Kaninchen zum Gespielen. Er hatte diesen Besitz monatelang völlig vergessen, bis er mal (nach 84 Tagen) durch einen Zufall daran erinnert wurde. — Das Schneien, das er im 2. Lebensjahre gesehen und das ihn belustigt hatte, war ihm im 3. Lebensjahr eine völlig neue Erscheinung.

Freilich kommen auch Ausnahmen von dieser Regel vor. Aber das wohl der Mehrzahl eigene rasche Entgleiten von Erlebnissen aus dem kindlichen Bewußtsein dürfte es erklären, daß die meisten Menschen an die Erlebnisse ihrer ersten Kindheit keine oder wenigstens nur sehr blasse Erinnerung besitzen.

Die Fortschritte in der Sprache beziehen sich auf den Erwerb neuer Wortklassen. Bindewörter, Umstandswörter, persönliche Fürwörter, das Plusquamperfektum des Zeitwortes, Präpositionen wie „nur“, „bei“, „nach“, „auf“ gliedern sich ein, das Satzgefüge wird gelenker, Bedingungssätze werden gebildet; der Gebrauch von Komparativen, die Beugung der Hauptwörter wird gelernt.

Die Artikulation bleibt dabei noch vielfach mangelhaft; auch gibt es noch Verwechslungen ähnlichklingender Wörter, wie „Reifen“ und „Reiter“, „Zentimeter“ und „Thermometer“, sowie der gegensätzlichen Ausdrücke, wie „hell“ und „dunkel“, „viel“ und „wenig“, „gestern“ und „morgen“.

Das Nachsprechen auch schwieriger Worte und selbst Sätze erfolgt meist anstandslos. Spuren des heimischen Dialektes machen sich bereits bemerkbar. Fragen lauten jetzt schon zeitweilig „warum “und „wieso“.

Obwohl die Fähigkeit der zum Schreiben und Zeichnen nötigen Koordination noch fehlt, ist doch bei manchen Kindern dieses Alters schon eine gewisse Neigung, den Bleistift zu handhaben, vorhanden; auch für plastisches Kneten kann schon Interesse vorhanden sein. Aber die Leistungen bestehen nur in wüstem Gekritzel; durcheinandergehende Striche nnd Versuche zu Bogenführung sollen die Wiedergabe von Körperteilen bedeuten. — Übrigens bleibt auch später der Lieblingsgegenstand für solche Betätigung die menschliche Gestalt und etwa bekannte Tiere.

Mit dem Ende des 3. Lebensjahres ist aus dem Kinde eine ausgesprochene Individualität mit einer gewissen Selbständigkeit in der Auswahl der Lust und Unlust erregenden Vorgänge, in der Willensbildung und der Initiative der Handlungen geworden. Die wesentlichen Eigenschaften des zukünftigen Charakters zeichnen sich bereits in Umrissen ab. — Das Spielalter in engerem Sinne beginnt.

---

Fassen wir die gegebene Darstellung nun noch einmal kurz zusammen, so wird man sich ein Durchschnittsbild der seelischen Entwicklung des Kindes während der ersten Jahre etwa in folgendem Überblick vorstellen dürfen.

**Erstes Lebensjahr.**

Die ersten beiden Wochen: Vegetatives Dasein, noch ohne Beteiligung des Großhirns. Keine Wahrnehmung sensibler Reize. Motilität automatisch und reflektorisch.

3. und 4. Woche: Erste Zeichen der seelischen Aufnahme von Empfindungen, erkennbar am Mienenspiel und gewissen Bewegungen, die beginnen, koordiniert zu werden.

2. Monat: Das Lallen beginnt. Empfindungen regen Ausdrucksbewegungen an. Koordinierte Augenbewegungen.

3. Monat: Das Kind fixiert; willkürliche Augenbewegungen. Willkürliche Bewegung der Arme. Aufmerksamkeit auf die Umgebung.

2. Vierteljahr: Ungefähr in der Mitte seines Verlaufs beginnt das Greifen. (17.—19. Woche) Aufmerksamkeit reger. Lallen mannigfaltiger. Beginn des Sitzens.

3. Vierteljahr: Mittels Lallauten und Gebärden Verkehr mit der Umgebung. — Stehen auf den Beinen (mit Unterstützung). Verständnis einzelner Worte. Vereinzelt Nachsprechen.

4. Vierteljahr: Freies Sitzen. Gehen mit Unterstützung, am Jahresende freies Gehen.

Bildung sinnhabender Worte. — Affekte bewußter Natur entstehen.

**Zweites Lebensjahr.**

5. Vierteljahr: Freies Stehen und Gehen. Wortschatz steigt auf 6 bis 8 Worte. Satzbedeutung des einzelnen Wortes. Geheiße verstanden und ausgeführt. Selbständige Willensäußerungen. Neigung zur Nachahmung.

6. Vierteljahr: Gehen wird automatisch. Zweckdienliche Handlungen.

7. und 8. Vierteljahr: Plötzliche ruckweise Vermehrung des Wortschatzes. Die wichtigsten Elemente der Sprache werden erworben. Satzbildung.

Entwicklung des Selbstbewußtseins. — Kind wird reinlich.

**Drittes Lebensjahr.**

1. Hälfte: Sprechmechanik vervollkommnet sich. Wortverständnis fast unbeschränkt. Nachsprechen auch schwieriger Worte.

Zusammengesetzte Sätze. Nebensätze. Konjugation des Zeitwortes. Fragen: wer und wo.

Springen und Klettern. Größere Spaziergänge.

Selbständiges Essen mit dem Löffel.

2. Hälfte: Farbensinn entwickelt sich. Alle Sinne vervollkommnen und verfeinern sich.

Logische Antworten und Handlungen.

Zahlenbegriffe fehlen noch.

Reproduktion kleiner Gedichtchen und Erzählungen.

Gedächtnis für frühere Erlebnisse schwach.

Affekte vielgestaltig, Ehrgefühl entsteht.

# II. Die Purpuraerkrankungen.

Von

**Werner Schultz**-Charlottenburg-Westend.

---

Inhaltsübersicht.



---

Literatur.

Achard et Aynaud, Les globulins dans l'anaphylaxie. Compt. rend. Soc. biol. 1909. 2. 10. Juli.

— — Le globulin. Semaine méd. 1909. S. 169.

Ajello, Riforma medica. 1894. S. 103. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1894. S. 573 u. 1206.

Bauch, S., Three cases of purpura hemorrhagica in chronic tuberculosis. Arch. of Int. Med. 17. 1916.

Bauer, Ein Beitrag zu den hämorrhagischen Diathesen. Arch. f. Kinderheilk. 44. 1906.

Benecke, E., Über hämorrhagische Diathesen mit Blutplättchenschwund und Knochenmarksaplasie bei Jugendlichen. Folia haemat. 21, 3. 1917.

Bessau, G., Zur Frage der anaphylaktoiden Purpura. Bemerkungen zu der Arbeit von Glanzmann. Jahrb. f. Kinderheilk. 84. 1916.

— Schwenke und Pringsheim, Über die Masernantianaphylaxie. Ebenda 81. 1915.

Bensaude et Rivet, Purpura hémorrhagique et tuberculose. La presse méd. 1906. S. 469.

Bensaude, La non-rétractilité du caillot dans le purpura. Gaz. hebd. de méd. et de chirurg. 1897. S. 65. (Soc. méd. des hôpit.)
— et Rivet, Les formes chroniques du purpura hémorrhagique. Arch. gén. de méd. 24. Jan. 1905.
Biernacki und Dykes, Fatal purpura following scarlet fever. Brit. Med. Journ. 1913. 2. 2. S. 903.
Blumenthal, R., Über aplastische Anämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 90. 1907. S. 132.
— und Morawitz, Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämien und ihre Beziehungen zur aplastischen Anämie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 92. 1908.
Bradburn, Oral Sepsis simulating Henoch's Purpura. The Brit. Med. Journ. 7. u. 14. März 1914.
Charlton, W., Beitrag zur Klinik der Erythrocytenresistenzbestimmung gegenüber anisotonischen NaCl-Lösungen. Inaug.-Diss. Berlin 1916.
Clifford, A case of purpura hemorrhagica following the use of fibrolysin. Lancet 1909. 14. August.
Couty, Etude sur une espèce de purpura d'origine nerveuse. Gaz. hebd. de méd. et de chir. 1876.
Day, Leigh, A case of Henoch's Purpura. Brit. Med. Journ. 1909. 13. Nov. S. 1405.
Denys, Etudes sur la coagulation du sang dans un cas avec diminution considérable des plaquettes. La cellule. 3. 1887.
— Un nouveau cas de Purpura avec diminution considérable des plaquettes. Ebenda. 5. S. 1.
— (Kulturversuche bei Purpura!) Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1893. S. 174.
v. Decastello und Hofbauer, Zur Klinik der leukopenischen Anämieen. Zeitschr. f. klin. Med. 39. 1900.
Döbeli, Die Purpura abdominalis. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 28. Jahrg. 1908.
Don, A case of Henoch's Purpura associated with angio-neurotic oedema. Lancet 1909. 21. August.
Doerr, Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung. Ergebn. d. Immunitätsforsch. 1. S. 257. 1914.
Du Mesnil, Beiträge zur Anatomie und Ätiologie einiger Hautkrankheiten. Verhandl. d. physik.-med. Gesellsch. z. Würzburg. 24. 1891.
Duke, W. W., Causes of variation in the plateled count. Arch. of Int. Med. 11. 1913. S. 100.
— The pathogenesis of purpura hemorrhagica with special reference to the part played by Blood-platelets. Ebenda. 10. 1912.
— Beziehung der Blutplättchen zur hämorrhagischen Diathese. Journ. of the americ. med. assoc. 55. II, 2. 1910. S. 1185.
— Regenerationsverhalten von Blutplättchen. Journ. of exper. Med. 14. 1911. S. 265.
— John Hopkins Hosp. bull. 1912. (zit. nach E. Frank.)
v. Dungern, Ein Fall von hämorrhagischer Sepsis beim Neugeborenen. Zentralbl. f. Bakt. u. Parasitenkunde. 14. Nr. 17. (Orig.) 1893.
v. Dusch und Hoche, Die Henochsche Purpura. Festschr. f. Henoch. Berlin 1890.
Ehrlich, P., Über einen Fall von Anämie mit Bemerkungen über regenerative Veränderungen des Knochenmarks. Char.-Ann. 1886.
Eichhorst, H., Über Neuritis haemorrhagica bei Purpura. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 105. 1912. S. 614.
Emsheimer, Intramuscular Injections of whole Blood in the treatment of Purpura hemorrhagica. The journ. of the americ. med. assoc. 66. Nr. 1. 1916. S. 20.
Engel, C. S., Über einen Fall von perniciöser Anämie mit gelbem Knochenmark in den Epiphysen. Zeitschr. f. klin. Med. 40. 1900. S. 17.
Ewald, Über das Blutbild bei Dysenterie. Folia haemat. 22. Heft 2. 1918.
Faisans, Du purpura myélopathique. Thèse de Paris. 1882.
Finkelstein, Zur Kenntnis seltener Erkrankungen der Neugeborenen. Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 23.

Fischer, Erich, Über Veränderungen der Gerinnungsfähigkeit des Kaninchenblutes durch intravenöse Injektion wässeriger Extrakte von Meerschweinchenlungen. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. u. exper. Ther. 18. Heft 6. 1913.
Frank, E., Die essentielle Thrombopenie. Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 18 u. Nr. 19.
— Aleukia haemorrhagica. I. Ebenda. 1915. Nr. 37.
— — — II. Ebenda. 1915. Nr. 41. S. 1062.
— — splenica. Ebenda. 1916. S. 555.
— Über die Pathogenese des Typhus abdominalis. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 1062.
— Die splenogene Leuko-Myelotoxikose. Berliner klin. Wochenschr. 1917. S. 573.
Friedberger, E., Die Anaphylaxie. Spez. Pathol. u. Ther. inn. Krankh. v. Kraus und Brugsch. 1917. Lief. 81 bis 83.
Fonio, Über ein neues Verfahren der Blutplättchenzählung. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 157. 1912.
— Zur Behandlung der hämorrhagischen Diathesen und der Hämophilie durch das Koagulen. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 44. S. 1344.
— Zur Behandlung der hämorrhagischen Diathesen durch Koagulen. Ebenda. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 16.
Gara, Beitrag zur Kenntnis der Henochschen Purpura abdominalis. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 76. 1912.
Glanzmann, E., Beiträge zur Kenntnis der Purpura im Kindesalter. Ebenda. 83. Heft 4 u. 5. S. 271 u. S. 379.
Gordon, A rare form of purpura. The Lancet. 14. Febr. 1903.
Goßner, Purpura haemorrhagica bei Genitaltuberkulose. Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 11. S. 451.
Götze, E., Über Masernexanthem und Masernübertragung. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 76. 1912.
Grawitz, E., Klinische Pathologie des Blutes. 4. Aufl. 1911. S. 381. Artikel von Werner Schultz: Die Bluttransfusion.
Grenet, Réactions nerveuses dans le purpura exanthématique. Gaz. des hôpit. 1904. S. 868.
Grüning, R., Morbus maculosus (Purpura simplex) als Infektionskrankheit. St. Petersburger med. Wochenschr. 1893. Nr. 12.
Hayem, Leçons sur les maladies du sang. 1900.
— Du Purpura. La presse méd. 1895. S. 233.
— et Bensaude. Über die Irretraktilität des Gerinnsels und die Abwesenheit von Serumabscheidung bei der „Variole hémorrhagique primitive“. Compt. rend. Soc. biol. 53. 1901. S. 45.
Hecht, Experimentell-klinische Untersuchungen über Hautblutungen im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 65. 1907. Erg.-Heft 113.
Henoch, Kinderkrankheiten. 1903.
Herrnheiser, G., Über hämorrhagische Diathese beim Typhus abdominalis und Paratyphus B. Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 37. (zit. nach A. Herz.)
Herz, A., Über hämorrhagische Diathese — Purpura symptomatica und Skorbut — bei Typhus abdominalis, Paratyphus A und Paratyphus B. Ebenda. 1917. S. 675.
Hess, Alfred F., The blood and the blood vessels in hemophilia and other hemorrhagic diseases. Arch. of int. Med. 17. 1916. S. 203.
Henschen, Herzfeld und Klinger, Über die sog. Ungerinnbarkeit des Blutes bei Blutergüssen in Körperhöhlen und die Verwendbarkeit derselben zur Rücktransfusion. Beitr. z. klin. Chir. 104. 1917. S. 196.
Hirschfeld, Hans, Über aplastische Anämie. Fol. haem. 12. 1911.
— und Klinger, Immunitätsprobleme und Gerinnungsvorgänge. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. u. exper. Therap. 20. 1914. S. 51.
— — Über das Wesen der Inaktivierung und Komplementbindung. Ebenda. 21. 1914. S. 40.

Hirschfelder, Arthur, Gehirnlipoid als Hämostaticum (Kephalin). Berliner klin. Wochenschr. 1915. S. 976.

Howel, The condition of blood in hemophilia, thrombosis and purpura. Arch. of int. Med. 13. 1914. Nr. 1. Ref. d. Folia haemat. 16. 1914.

Hutinel, Les néphrites dans le purpura. Gaz. des hôpit. 1910. S. 1911.

— Maladies des enfants. 2. Paris 1909.

Jacubasch, Tuberkulose und hämorrhagische Diathese. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 15. 1880. S. 167.

Kaznelson, P., Verschwinden der hämorrhagischen Diathese bei einem Falle von „essentieller Thrombopenie" (Frank) nach Milzexstirpation. Splenogene thrombolytische Purpura. Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 46. S. 1451.

— Zur Frage der „akuten Aleukie". Zeitschr. f. klin. Med. 88. Heft 1/2. S. 18.

— Zur Pathogenese des hämorrhagischen Typhus. Deutsche med. Wochenschr. 1918. S. 114.

Keitler, Heinr. Über vikariierende Menstruation. Wiener klin. Wochenschr. 1918. Nr. 16, 17, 18.

Kellog und Rogers, Purpura hemorrhagica. Journ. of Amer. Med. Assoc. 66. Nr. 4. 1916. S. 271.

Kleinschmidt, H., Aplastische (aregeneratorische) hämolytische Anämie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 81. 1915.

Klinger, R., Studien über Hämophilie. Zeitschr. f. klin. Med. 85. 1918. S. 335.

Koch, Wilhelm, Ein Fall von Staphylokokkensepsis mit eigenartigen Hautveränderungen („Blutblasen"), Leukopenie und lymphocytärem Blutbilde. Med. Klinik. 1916. Nr. 19.

— C., Ein Beitrag zur Purpura bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. 30. 1890.

v. Kogerer, Zur Entstehung der Hauthämorrhagien. Zeitschr. f. klin. Med. 10. 1886.

Kramer, O., Erythema exsudat. multiforme mit Übergang in Morbus maculosus Werlhofii. Inaug.-Diss. Berlin 1896.

Küster, Die Pathologie der Blutgerinnung und ihre klinische Bedeutung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 12. 1913.

Langstein, Ein Beitrag zur Kenntnis der hämorrhagischen Erytheme im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 61. 1905.

Lavenson, The nature of aplastic anemia and its relation to other anemias. Amer. Journ. of Med. Sc. 133. 1907. S. 100.

Lederer, Zur Frage der Purpura abdominalis (Henoch). Zeitschr. f. Kinderheilk. 6. 1913.

Ledingham, The experimental production of purpura in animals by the introduction of anti-blood-plate serum. Lancet, 1914. I, 2. S. 1673.

— Experimentelle Erzeugung von Purpura bei Tieren. Ebenda. 1914. I. Sem. Nr. 24. Ref. d. med. Klinik. 1914.

— und Bedson. Ebenda. 1915. I. S. 311. (zit. nach Minot.)

Lee und Robertson, The effect of antiplatelet serum on bloodplatelets and the experimental production of purpura hemorrhagica. Journ. of Med. Research. 33. 1916. Nr. 3. (zit. nach Minot.)

Lenoble, Le purpura myéloide et les erythèmes infectieux hémorrhagiques à forme purpurique. Arch. de méd. expérim. 17. 1905. S. 529.

Lentz, Über einen Fall von Urticaria haemorrhagica. Berliner klin. Wochenschr. 1898.

Le Noir et Claude, Un cas de purpura attribué à l'intoxication par la benzine. Gaz. hebd. de méd. et de chirurg. 1897. Nr. 88. S. 1055.

Lesser, Hautkrankheiten. 1900. S. 157.

Le Sourd et Pagniez, Du rôle des hématoblastes dans la rétraction du caillot. Compt. rend. Soc. biol. 1906. 2. S. 109.

— — L'irrétractilité du caillot et sa production expérimentale par action directe sur les hématoblastes. Ebenda. 1906. 2. S. 562.

Le Sourd et Pagniez, Recherches expérimentales sur le rôle des hématoblastes dans la coagulation. Compt. rend. Soc. biol. 1907. **1.** S. 934.
— — Contribution à la question de l'origine des hématoblastes. Ebenda. 1907. **2.** S. 561.
— — Le sérum antiplaquette. Journ. de physiol. et de pathol. gén. **13.** 1911. S. 56.
Levison, L. A., A case of purpura hemorrhagica. Journ. of Amer. Med. Assoc. **47.** 22. Sept. 1906. S. 936.
Levy, Margarete, Über Transfusionen am Menschen mit serumhaltigem und serumfreiem Blut. Zeitschr. f. klin. Med. **80.** Heft 1/2.
— Allgemeininfektion mit Staphylococcus albus als Ursache hämorrhagischer Diathesen. Ebenda. **83.** Heft 5/6.
Litten, Die hämorrhagischen Diathesen. Die deutsche Klinik. **3.** 1903.
— Nothnagel VIII.
Minot, G. R., Studies on a case of idiopathic purpura hemorrhagica. Amer. Journ. Med. Sc. **152.** 2. Juli 1916. Nr. 1. S. 48.
Morawitz, Artikel in Mohr und Staehelin. **4.** 1912. S. 309.
— und Bierich, Über die Pathogenese der cholämischen Blutungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **56.** 1906.
Musser, J. H., Study of a case of aplastic anemia. Arch. of. int. Med. **12.** 1914. S. 275.
Nolf und Herry, De l'hémophilie. Rev. de méd. 1909.
Osler, William, Die visceralen Läsionen bei Purpura und verwandten Zuständen. Brit. Med. Journ. 7. u. 14. März 1914.
Ottenberg and Libman. Amer. Journ. of Med. Sc. **150.** 1915. S. 36.
Parkes Weber, F., Aplastische Anämie. Folia haemat. **19.** 1914. Heft 1.
Pepper and Peet, The resistance of reticulated erythrocytes. Arch. of int. Med. **12.** 1913. S. 81.
Peutz, Zur Frage der Purpura erregenden Krankheitszustände. Deutsche med. Wochenschr. 1917. S. 75.
v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit. Leipzig u. Wien 1905.
Riedel, Über Purpura variolosa. Berliner klin. Wochenschr. 1917. S. 849.
Rindfleisch, Purpura abdominalis unter dem Bilde einer akuten Duodenalstenose. Med. Klin. 1914. S. 1205.
Risel, Ein Beitrag zu den Purpuraerkrankungen. (P. fulminans.) Zeitschr. f. klin. Med. **58.** 1906. S. 163.
Rommel, Ein Fall von Henochscher Purpura abdominalis. Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 33.
Rosenow, G., Purpura abdominalis beim Erwachsenen. Med. Klin. 1913. Nr. 41. S. 1677.
Sachs, Otto, Über eine noch nicht beschriebene Purpuraform nach Genuß von Sardellenbutter. Arch. f. Derm. u. Syphilis. **123.** 1916. Heft 5. (Ref. Zentralbl. f. inn. Med. 1918. Nr. 14. S. 214.)
Scheby-Buch, Gelenkaffektionen bei den hämorrhagischen Erkrankungen und einige seltenere Vorkommnisse bei denselben. Arch. f. klin. Med. **14.** 1874.
Schelble, Zur Anämie im frühen Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. **68.** 1908.
Schilling-Torgau, V., Die „Stabkernigen" des neutrophilen Blutbildes. Fol. haem. **13.** 1912. S. 197.
Schlecht, H., und Weiland, W., Der anaphylaktische Symptomenkomplex im Röntgenbilde. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. **30.** 1913. S. 376 und Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **13.** 1913. S. 334.
Schmidt, M. B., Über Typhus abdominalis. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. 1907. Nr. 15. S. 593.
— Zwei Fälle von Milzexstirpation wegen hämorrhagischer Diathese mit Thrombopenie. Wissenschaftl. Gesellsch. d. Ärzte in Böhmen. 8. Juli 1917. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 30. S. 959. (Ref. der Folia haemat. (Zentral-Organ) 1918. Heft 1. S. 57.)

Schmidt, Charlotte, Neuere Gesichtspunkte zur Frage der Purpura bei akut infektiösen Zuständen. Inaug.-Diss. Berlin 1918. (Noch nicht erschienen!)
Schönfeldt, M., Ein Fall von Purpura haemorrhagica (variolosa?) St. Petersburger med. Wochenschr. 1893. Nr. 12.
Schrümpf, P., Die wiederholte Transfusion kleiner Mengen zitrierten Blutes. Deutsche med. Wochenschr. 1916. S. 533.
Schultz, Werner, Eine neue Methode zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12.
— Technik und Ergebnisse meiner Blutgerinnungsmethode. Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 1.
— Methodik und klinische Bedeutung der Blutgerinnungsuntersuchungen. Med. Klin. 1914. Nr. 49.
— und Charlton, Willy, Bemerkungen zur Erythrocytenresistenzbestimmung gegenüber anisotonischer Kochsalzlösung. Münchner med. Wochenschr. 1916. S. 631.
— Über orthostatische Purpura. Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 9, S. 208.
Schürer v. Waldheim, Die Blutknötchenkrankheit. Med. Klin. 1915. Nr. 34 S. 945.
Silbermann, O., Klinische und experimentelle Beobachtungen über Purpura. Festschr. f. Henoch. Berlin 1890. S. 237.
Soltmann, Zur Lehre von der Pathogenität des Bacillus pyocyaneus. Arch. f. klin. Med. **78**. 1902. S. 650.
Steiger, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1917. **121**. S. 321.
Straßburger, Zur Klinik der Weilschen Krankheit. Ebenda. 1918. **125**. Heft 1/3. S. 108.
Studer, Inaug.-Diss. Zürich 1903 (zit. nach E. Frank).
Stühmer, A., Über einige Methoden moderner Blutstillung. Fortschritte d. Med. 1912. **1**. S. 353.
Tizzoni und Giovannini, Bakteriologische und experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der hämorrhagischen Infektion. Beitr. z. path. Anatomie. **6**. 1889.
Türk, W., Septische Erkrankungen bei Verkümmerung des Granulocytensystems. Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 6. S. 157.
Umber, F., Flecktyphusartiger Verlauf bei Genickstarre. Med. Klin. 1915. Nr. 7.
v. den Velden, Verhalten der Blutgerinnung bei Serumkrankheit. Zeitschr. f. Imm.-Forsch. u. exper. Therap. **8**. 1911. S. 346.
Vogel, M., Beitrag zur Kenntnis der Hämophilie und der Blutgerinnung. Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910.
Vogel and Mc. Curdy, Blood Transfusion and Regeneration in Pernicious Anemia. Arch. of Int. Med. **12**. 1913. S. 707.
Wagner, E., Purpura und Erythem. Arch. f. klin. Med. **39**. 1886.
Weil, Sérothérapie de l'hémophilie. La semaine méd. 1905. No. 44.
Whipple, Hemorrhagic disease, septicemia, melaena neonatorum and hepatic cirrhosis. The arch. of Int. Med. **9**. 1912. S. 365.
Widmer, H., Über enteritische Erscheinungen bei Serumkrankheit. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **125**. 1918. Heft 3/4. S. 51.
— Über das Vorkommen von Purpura simplex bei Serumkrankheit. Med. Klin. 1917. Nr. 39.
Wohlgemuth, Bestimmung des Fibrinfermentes und Fibrinogens. Biochem. Zeitschr. **25**. 1910. S. 79.
Wolf, Max, Orthostatische Symptome bei Purpura mit Tuberkulose hereditär belasteter Kinder. Arch. f. Kinderheilk. **47**. 1908.

---

## Einleitung.

Purpuraerkrankungen kommen sowohl symptomatisch, wie „idiopathisch", als Krankheiten sui generis, vor. Die letzteren bilden den eigentlichen Gegenstand dieser Abhandlung, während jene insoweit berührt werden sollen, als Betrachtungen pathogenetischer oder systematischer Natur dies erfordern. Wenn schon Litten von den „hämorrhagischen Diathesen" die Hämophilie abtrennte, so können wir ein Gleiches mit dem Skorbut und der Möller-Barlowschen Krankheit tun, die als Avitaminosen eine scharf abgegrenzte Sonderstellung erhalten haben. Man wird sich in Zukunft bemühen, Fälle von „sporadischem Skorbut", wie einen solchen vor 12 Jahren noch Senator veröffentlichte, auf Grund subtilster hämatopathologischer Durcharbeitung strenger einzuordnen.

Unter Purpura verstehen wir eine Eruption von Flecken von hämorrhagischer Farbe, die auf Druck nicht verschwinden und durch eine Infiltration der Haut mit Blut hervorgerufen werden. Man nennt: Petechien mehr oder weniger runde Flecke von etwa 1 bis 10 mm Durchmesser, Ecchymosen große, unregelmäßig begrenzte, Vibices längliche, zebraartige („en forme de zébrures"). Wenn das die Haut infiltrierende Blut die Epidermis abhebt, so entsteht eine mit blutiger Flüssigkeit gefüllte Blase. Platzt dieselbe, so kommt es zur Blutung aus der Haut. Es können aber auch seröse Blasen durch Blutbeimengung hämorrhagischen Charakter bekommen.

Purpuraflecke können zum Teil aus rein lokaler Ursache entstehen, durch Verminderung des Außendrucks (Schröpfen!) oder Erhöhung des Innendruckes (Keuchhustenanfälle, epileptische Krämpfe, Stauungszustände!). Hutinel rechnet zu Purpuraeruptionen aus lokaler Ursache solche, die in Zusammenhang mit lokalisierten Nervenschädigungen stehen und faßt sie als durch vasomotorische Einflüsse vermittelt auf. Derartige Zustände sind: Ischias, Gesichtsneuralgie, Neuritiden. Ferner kommen in Betracht „radikuläre", Wurzelsegmenten entsprechende Petechien bei tabischen Schmerzanfällen, sowie Petechien an den unteren Extremitäten bei Myelitis. Die eigentlichen Purpuraerkrankungen und ihre Manifestationen entstehen aus allgemeiner Ursache, wenn auch gewisse regulierende Einflüsse des Zentralnervensystems als erwiesen angesehen werden müssen (Couty, Faisans).

## Systematik der Purpuraerkrankungen.

Die älteren Autoren nahmen eine Vielheit selbständig nebeneinander bestehender Purpuraerkrankungen an: Purpura simplex, P. rheumatica, P. urticans, P. abdominalis, P. haemorrhagica, P. fulminans. Dieser polymorphistischen Anschauung steht diejenige Littens (1903) gegenüber mit dem Standpunkte, „daß es sich bei den einzelnen Purpuraerkrankungen nicht um essentielle Unterschiede, sondern lediglich um gleiche, nur graduell verschiedene, d. h. auf der Intensität beruhende Erkrankungen handelt". Wir sind im Rahmen dieser Feststellung also berechtigt, Lit-

tens Anschauung gewissermaßen als unitarische zu bezeichnen. Die alte Einteilung umfaßt nach Littens Darstellung folgende Kategorien:

P. simplex. Als einfachste und leichteste Form der Purpura bezeichnete man diejenige, bei der als einziges Krankheitssymptom sich vereinzelte Blutflecken auf der Oberhaut etablieren. Dieselben treten mitunter urplötzlich auf, ohne daß Prodrome vorangehen. Seltener ist diese Eruption mit gastrischen Störungen, Appetitlosigkeit, Magendruck, Abgeschlagenheit, Erbrechen und leichtem Fieber verbunden. Dauer: bald nur einige Stunden oder Tage, nur ausnahmsweise länger als 1 bis 2 Wochen. Extremitäten und Bauch werden befallen. Das Gesicht bleibt fast immer ganz frei. Die Streckseiten der Extremitäten sind bevorzugt. Die Krankheit geht in völlige Genesung über oder rezidiviert einmal oder mehrere Male in der gleichen leichten Weise.

P. haemorrhagica ist die schwerere und hartnäckigere Form, bei der neben den Hautblutungen auch solche der Schleimhäute vorkommen. Sie kann sich ohne prodromale Vorboten entwickeln und fieberlos verlaufen. Die Blutungen der Haut sind viel massenhafter und zum Teil auch viel ausgedehnter. Manchmal reichen sie bis in die Tiefe der Cutis und bilden härtere Infiltrate. Bald finden sich große konfluierende Blutflecken, bald striemenartige, runde oder kreisförmig angeordnete Figuren, bald endlich zusammenfließende Flecken in ganz unregelmäßiger Anordnung. Fieber kann vollständig fehlen. Kommt es zu leichten Steigerungen, so pflegen sie 38,5° nicht zu übersteigen. Die Schleimhautblutungen treten am frühesten auf der Nasenschleimhaut auf und führen zu Nasenbluten. Weiterhin stellen sich Blutungen auf der Lippen-, Wangen-, Gaumenschleimhaut und am Zahnfleisch ein, ohne daß es jedoch, wie beim Skorbut, zur Lockerung der Zähne oder zu ulcerösen Prozessen des Zahnfleisches kommt. Nur seltener beobachtet man daneben schwere gastrische Zustände oder heftigere Schmerzen und Schwellung der Gelenke. Durch Rezidive kann der Prozeß sehr lange (6 bis 15 Monate) dauern. Auch höhere Grade von Anämie mit Herzklopfen, Schwindel und Ohnmachtsanwandlungen werden in solchen Fällen nicht allzu selten beobachtet. Albuminurie kann bestehen. Rezidive pflegen sich einzustellen, wenn die bettlägerigen Kranken versuchen, das Bett zu verlassen.

P. urticans. Neben Hautblutungen kommt es zu einer Quaddelbildung auf der äußeren Haut, wobei die einzelnen Quaddeln eine hämorrhagische Beschaffenheit annehmen können. Die Urticariaeruptionen treten zugleich mit Petechien wiederholt oder mit ihnen abwechselnd auf. Die Fälle können sich durch Wochen und Monate hinziehen. Bei der P. urticans pflegen gastrische Symptome nicht zu fehlen. Die Erkrankung tritt entweder ohne Prodrome auf oder aber es gehen dem Auftreten der hämorrhagischen Erscheinungen einige Tage Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Anorexie voran. Auch Ziehen in den Gliedern und Schmerzen in den Gelenken können die Krankheit einleiten, wobei unter leichten Fieberbewegungen mehrere Tage lang schmerzhafte Sensationen in den Gelenken, vorzugsweise der unteren Extremitäten, bestehen, ehe es zum Ausbruch der Blutflecke kommt.

P. rheumatica (Schoenlein). Kombination von Hautblutungen und Gelenkaffektionen. Die Hauptsymptome sind nach den Schoenleinschen Vorlesungen folgende: Die Flecken fließen nie zusammen. Die Kranken haben entweder früher schon an Rheumatismus gelitten oder es treten gleichzeitig rheumatische Erscheinungen auf, leise periodische stechende Schmerzen in den Gelenken (in den Knöcheln und im Knie, selbst in Hand- und Achselgelenken), die ödematös geschwollen sind. Die eigentümlichen Flecken der Krankheit erscheinen in der Mehrzahl der Fälle zuerst an den Extremitäten und zwar vorzugsweise an den unteren, und hier nur bis zum Knie. Die Flecke sind klein, von der Größe einer Linse, eines Hirsekorns, hellrot, nicht über die Haut erhaben, werden allmählich schmutzigbraun und desquamieren. Die Eruptionen erfolgen stoßweise, oft durch Wochen. Jede noch so geringe Temperaturveränderung kann neue Eruptionen veranlassen. Die Krankheit tritt meistens mit Fieber auf. Das Fieber hat remittierenden Typus.

Die Henochsche Purpura abdominalis befällt vorzugsweise das jugendliche Alter. Das männliche Geschlecht prävaliert. Unter mehr oder weniger deutlicher Störung des Allgemeinbefindens mit Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit usw. treten ziehende, reißende Schmerzen hauptsächlich in den Unterextremitäten und im Rücken auf, bisweilen von vorübergehender ödematöser Schwellung der betroffenen Regionen begleitet. Gelenkschmerzen stellen sich ein, Schwellungen und Rötung wie bei Gelenkrheumatismus, dabei Temperaturen bis 38,5°, selten hohe Temperaturen. Nach einigen Tagen häufig, jedoch nicht immer, an den Unterschenkeln beginnend und weiterhin Oberschenkel, Gesäß, Arme und Rumpf befallend, breiten sich anfangs hellrote, kleine Purpuraflecke aus, die allmählich zu größeren Flecken zusammenfließen. Heftige kolikartige Leibschmerzen folgen, namentlich in der Nabelgegend. Das Abdomen ist eingezogen und diffus druckempfindlich, bei anfangs angehaltenem Stuhl. Erbrechen häufig mit Blut gemengt, stellt sich ein, ferner Klein- und Frequentwerden des Pulses. Weiterhin kommt es zu dünnen, mit Blut gemischten Stühlen. Nach einigen Tagen kann Besserung eintreten, die in die ungestörte Rekonvaleszenz hinüberleitet. In der Mehrzahl der Fälle wiederholen sich jedoch die Erscheinungen, bis endlich Heilung oder seltener der Tod eintritt.

Die Fälle von Purpura fulminans (die Krankheit wurde ebenfalls von Henoch beschrieben) zeichnen sich dadurch aus, daß bei Fehlen von Blutungen aus den Schleimhäuten mit enormer Schnelligkeit ausgedehnte Ecchymosen zustande kommen, die binnen wenigen Stunden ganze Extremitäten blau und schwarz-rot färben und eine derbe Blutinfiltration der Haut darstellen. Auch Blasen mit blutig gefärbtem Inhalt können auftreten. In kaum 24 Stunden bis zu 4 Tagen führt die Krankheit zum Tode. Die Obduktion ergab lediglich Zeichen allgemeiner Anämie.

Die Bezeichnungen der alten Einteilung, so wie sie hier nach Litten dargestellt wurde, haben den Vorzug einer gewissen klinischen Prägnanz. Es ist aber zu berücksichtigen, daß einzelne Gruppen z. B. P. simplex,

P. fulminans, wahrscheinlich oder sicher ätiologisch und pathogenetisch ganz verschiedene Zustände umfassen.

Lenoble teilt (1905) nach hämatologischen Gesichtspunkten ein in:

a) Purpura hémorrhagique vrai oder purpura myéloïde,
b) erythèmes infectieux hémorrhagiques à forme purpurique.

Die Zeichen der „purpura myéloïde“ sind folgende:

1. Abwesenheit der Retraktion des Gerinnsels. Serumabscheidung findet nur statt in den ganz abgeschwächten Formen oder in der Nähe der Rückkehr zur Norm.
2. Myeloide Reaktion, die immer konstant, zuweilen intensiv ist. An erster Stelle normoblastische Reaktion von Dominici, zuweilen myelocytäre Reaktion, besonders neutrophile, manchmal eosinophile.
3. Tiefgehende Veränderungen der Plättchen, Verminderung der Zahl, Vergrößerung des Volumens (Hayem), tiefgehende Alteration ihrer inneren Struktur.

Als akzessorisch und inkonstant werden aufgeführt:

1. Leichte Leukocytose (10 bis 25000), eventuell mit Vermehrung der Eosinophilen und Lymphocyten,
2. oft im Blute Gegenwart von Fibrinnetzwerk der Varietäten Nr. 2 und Nr. 3 von Hayem,
3. Diskrepanz zwischen Erythrocytenzahl und Hämoglobinwert, als Zeichen von Anämie.

Die „erythèmes infectieux hémorrhagiques à forme purpurique“ sind richtige Purpuraformen, die mit der purpura myéloïde im Verlaufe und den Symptomen große Ähnlichkeit haben, aber nach Lenoble von ihr zu trennen sind.

Die charakteristischen Eigenschaften seitens des Blutes sind folgende:

1. Die Ausscheidung von Serum durch das Coagulum fehlt bei den Formen mit großen Ecchymosen. Sie ist normal oder abgeschwächt bei anderen.
2. Myelocytäre Reaktion ist häufig, aber nicht konstant. Oft findet man Übergangszellen zwischen rundkernigen Myelocyten und polynucleären Leukocyten.
3. Die Plättchen können an Zahl vermindert sein.
4. Die Leukocytose ist weniger intensiv als bei der myeloiden Purpura. Sie kann besonders die Lymphocyten betreffen, deren Zahl dann weit oberhalb der gewöhnlichen ist.
5. Die Anämie ist gewöhnlich leicht.

Nach Lenoble kann die Purpura myéloïde Werlhoffälle einschließen, aber nur dann, wenn das Blut die charakteristische Reaktion darbietet, was nicht immer der Fall ist.

Die vorzugsweise blutmorphologisch zugeschnittene Einteilung Lenobles hat wenig Verbreitung gefunden. Ihre nähere Betrachtung ergibt aber ohne weiteres, daß die sich in der Literatur findende Identifizierung

der Purpura myéloïde Lenobles mit der essentiellen Thrombopenie von E. Franck nicht angängig ist. Lenobles sorgfältigen Blutstudien sollte aber dennoch Beachtung geschenkt werden, zumal in der Richtung der Beurteilung der Knochenmarkstätigkeit.

Hutinel (1909) teilt ein in:

1. Purpuras rhumatoïdes.
2. Purpuras infectieux.
3. Maladie de Werlhof.

H. schildert die Symptomatologie der Purpuras rhumatoïdes etwa folgendermaßen: Die Krankheit kündigt sich gewöhnlich durch ein Gefühl schmerzhafter Müdigkeit in den Beinen und der Lumbalgegend an, des weiteren machen sich Magendarmsymptome bemerkbar: Appetitlosigkeit, belegte Zunge, Durchfall, Erbrechen; ferner leichte Fieberbewegungen, zuweilen Epistaxis. Am zweiten oder dritten Tag tritt die Purpura auf. Die Schmerzen krystallisieren sich sozusagen um die Gelenke, und der Symptomenkomplex ist fertig. Die Blutflecke sind gewöhnlich klein, sie treten gleichzeitig, explosionsartig auf. Ihr Sitz sind gewöhnlich vorzugsweise die Unterextremitäten mit Bevorzugung der Malleolengegend. Ziemlich häufig befallen sie auch die Oberextremitäten besonders die Umgebung der Gelenke, weniger den Rumpf und nur ausnahmsweise Gesicht und Hals. Ihre Ausbreitung ist fast immer symmetrisch. Oft verbinden sich mit dem Purpuraausbruch andere Hauterscheinungen: die Bestandteile des „Erythème polymorphe", Flecke, Papeln, urticariell-pruriginöse Erhebungen, Knoten. Oft beobachtet man Hautödeme mit entzündlichen Erscheinungen von erysipelatösem Aussehen. Die Gelenkerkrankungen sind in ihrer Form verschieden, am häufigsten handelt es sich um periarthritische Veränderungen symmetrisch an den Knien und den Malleolen. Zuweilen beobachtete man wirkliche Arthritiden mit serösem Erguß oder aber einfache Gelenkschmerzen ohne Schwellung. Häufig besteht leichte Albuminurie. Die Untersuchung des Blutes zeigt, daß das Gerinnsel sich in normaler Weise bildet und retrahiert; die Plättchenzahl ist normal. Es besteht leichte Leukocytose mit Eosinophilie mit Verschiebung des Blutbildes nach links. Hutinel führt diese Beobachtung auf Lenoble zurück. Die Krankheit verläuft in unregelmäßigen Schüben. Oft treten Rückfälle nach Aufstehen auf. Nach Monaten noch können Rezidive auftreten. Unter Umständen kann sich die Krankheit auf mehrere Jahre ausdehnen. Zuweilen erscheint anstelle eines benignen Ausbruches eine schwere infektiöse und sogar rasch tödliche Purpura. In einigen Fällen stehen die gastro-intestinalen Zeichen im Vordergrund. Es handelt sich dann um die Krankheit, die in Deutschland Purpura abdominalis Henoch genannt wird. Die Purpura rheumatica wird besonders bei Kindern beobachtet nicht vor 5 Jahren (Marfan), besonders von 6 bis 7 Jahren, sowie im Alter von 11 bis 12 Jahren. Die infektiöse Ursache, die offenbar in Frage kommt, ist meist unklar, in anderen Fällen bestimmt nachweisbar, z. B. ist Purpura im Verlaufe von Gonokokken-Rheumatismus beobachtet.

Purpuras infectieux. Die Beschreibung dieser Form leitet Hutinel mit folgenden Worten ein: Selbstverständlich gibt es keine Krank-

heiten, die man mit Fug und Recht unter dem Namen „Purpuras infectieux“ abtrennen kann. Es ist dies ein Ausdruck, dessen man sich bedient, um eine unbestimmte Infektion zu bezeichnen, wenn sie von Purpura begleitet wird. Es handelt sich unzweifelhaft um einen Mißbrauch der Terminologie, denn sowie die Infektion aufhört undefiniert zu sein, darf man nicht mehr von „Purpuras infectieux“ sprechen. Wenn sich im Verlaufe einer solchen Krankheit eine Endocarditis oder Meningitis herausstellt, sagt man nicht mehr Purpura infectieux, sondern Endocarditis, Meningitis mit Purpura, und wenn ein papulöses Exanthem hinzukommt, so spricht man von hämorrhagsicher Variola. Die Purpurakomplikation, um eine solche handelt es sich hier offenbar, ist immer eine Purpura haemorrhagica, d. h. es gesellen sich zu den Hauthämorrhagien Hämorrhagien der Schleimhäute und inneren Organe. Im Blute findet man alle charakteristischen Merkmale: Irretraktilität des Gerinnsels und Fehlen der Serumabscheidung, Plättchenverminderung. Die Leukocyten sind vermehrt. Das Blut enthält Knochenmarkszellen, kernhaltige rote, neutrophile und eosinophile Myelocyten.

Die Unterabteilungen sind folgende: Purpuras infectieux suraigus ou foudroyants, Purpuras infectieux aigus ou à forme typhoïde, Purpuras infectieux subaigus et chroniques.

Die Purpuras suraigus et foudroyants werden identifiziert mit der Purpura fulminans (Henoch). Hutinel illustriert diese Gruppe durch folgenden Fall: Ein gesundes 12jähriges Kind wird in der Nacht ergriffen von Erbrechen, Leibschmerzen und Gelenkschmerzen. Am Morgen bemerkt man 20 kleine, kaum sichtbare Purpuraflecken an den Beinen und am Bauch. Zunächst wird an eine rheumatische Purpura gedacht, aber die Temperatur ist 40,4°, der Puls 160, die Atmung beschleunigt. Am Abend ist das Kind mit Purpura bedeckt, am nächsten Morgen komatös und abends tot. Die Krankheit hat 40 Stunden gedauert. Fälle der Art, sagt Hutinel, mit oder ohne gastrische Erscheinungen und mit oder ohne viscerale und Schleimhautblutungen sind nicht selten. Ihre Kenntnis soll den Arzt vor zu großem Optimismus einer Purpura gegenüber bewahren, wenn sie auch mit noch so unbedeutenden Blutflecken beginnt.

Purpuras infectieux aigus ou à forme typhoïde (Typhus angiohématique von Landouzy und Gomot). Bei dieser Form entwickelt sich die Infektion unter typhusähnlichen Symptomen. Sie kann anfangen mit einer Angina oder einer Pneumonie oder von vornherein schwer und progredient einsetzen. Im letzteren Fall entspricht der Beginn demjenigen eines Typhus mit Kopfschmerzen, Nasenbluten und gastrischen Störungen, bei Fieber, das sich allmählich bis auf 40° erhebt. Nach ein paar Tagen erscheinen die Hämorrhagien ohne bestimmte Ordnung. Die Purpuraflecken sind besonders reichlich und ausgedehnt, erscheinen in Schüben, so daß man frische und alte Flecke nebeneinander hat, nach Art des Henochschen „Leopardenfells“. Während dieser Hämorrhagien bleibt das Fieber hoch und senkt sich, sobald große Eingeweideblutungen auftreten. Die Kranken sehen wie Typhuskranke aus, mit apathischem Blick, Blut-

krusten an den Nasenlöchern und Lippen und borkig belegtem Zahnfleisch und Zähnen. Die Milz ist vergrößert. Gewöhnlich besteht Diarrhoe, oft mit schwarzem Blut gemischt. Schwere Bauchschmerzen können auftreten, vergleichbar denjenigen bei Henochscher Purpura mit Erbrechen, oder aber es erinnert das Bild an Darminvagination. Wenn der Kranke den Hämorrhagien nicht erliegt, so bedrohen ihn septische Komplikationen. Meist sind die Fälle tödlich.

Purpuras infectieux subaigus et chroniques. Eine gewisse Zahl von Infektionszuständen, die im klinischen Verhalten an Endocarditis oder Miliartuberkulose erinnern, kann von Purpura begleitet sein. Die Kranken fiebern Wochen und Monate hindurch unregelmäßig intermittierend oder remittierend und jeder Fieberanfall geht entweder mit Purpura oder mit Hämaturie oder Blutungen aus dem Munde oder Nasenblutungen einher. Sehr häufig zeigt sich endlich eine Tuberkulose, zuweilen entwickeln die Fälle sich zum Malum Brightii, in anderen Fällen heilen sie. Bensaude und Rivet haben unter dem Namen chronische Form der Purpura haemorrhagica Fälle von noch längerer Dauer studiert. Es handelt sich um Kranke, die in mehr oder weniger großen Intervallen Anfälle von typischer Purpura haemorrhagica mit Hautflecken, Blutungen und mäßigem Fieber darbieten. In der zwischen den Anfällen liegenden Zeit können sie ihrer Beschäftigung nachgehen, sind nur ein wenig müde, blaß, zeigen Verdauungsstörungen und neigen zu Nasen- und Mundblutungen. Zuweilen kommt es nach mehreren benignen Anfällen zu einem schweren, der durch eine Hämorrhagie tötet. Fälle dieser Art werden in der Literatur unter dem Namen Werlhofsche Krankheit geführt, zu Unrecht nach Hutinels Ansicht, denn es fehlen die charakteristischen Eigenschaften dieser Krankheit: Mächtige Ecchymosen, vollständige Fieberlosigkeit, Integrität des Allgemeinzustandes und Fehlen akzessorischer Symptome. Bensaude und Rivet haben häufig bei solchen Kranken Tuberkulose festgestellt.

Was die Purpuras infectieux allgemein betrifft, so unterliegt es nach Hutinel keinem Zweifel, daß die verschiedensten Mikroben mit Purpura einhergehende Infektionen hervorrufen können. Die in Frage stehenden Erreger sind Typhusbazillen, Streptokokken, Pneumokokken, Bacterium coli und verwandte, Staphylokokken, Pyoceanus. Was die foudroyanten Purpurafälle betrifft, so muß man sich die Frage vorlegen nach Hutinel, ob es sich nicht um Eruptionsfieber (Variola, Scharlach) in hämorrhagischer Form handelt, die tödlich sind vor dem Ausbruch des Ausschlags. Tatsächlich sind kleine Epidemien von foudroyanter Purpura (Guelliot) beschrieben. Die akuten, subakuten und chronischen Formen scheinen mit Tuberkulose zusammenzuhängen.

Maladie de Werlhof. Die Charakteristika der Werlhofschen Krankheit sind nach Hutinel: große Ecchymosen, Schleimhautblutungen, Fieberlosigkeit, Abwesenheit von akzessorischen Symptomen. Hutinel hält chronische Fälle für selten. Er glaubt, wenn die Hautecchymosen nicht sehr groß sind, die Fieberlosigkeit nicht vollständig und der Allgemeinzustand nur mittelmäßig ist, der Fall nicht als Werlhofsche Krankheit aufzufassen ist, sondern in die chronische Form von infektiöser Pur-

pura eingereiht werden muß. Nach Hutinel kommt die Krankheit vorzugsweise bei Mädchen von 5 bis 15 Jahren vor.

Hutinels Einteilung ist nur eine scheinbar trialistische, in Wirklichkeit dualistische. Die Gruppe „Purpuras infectieux" verliert nach seiner eigenen Darstellung für jeden Fall ihre Daseinsberechtigung, in welchem die einfach charakterisierbare Ursache aufgedeckt wird. Bei den Purpuras rhumatoïdes sollten Fälle fehlen, bei denen, wie er ausführt, z. B. Gonokokken als Ursache nachgewiesen sind.

Hutinel teilt auch die symptomatischen Purpuraerkrankungen ein. Die einen verlaufen unter den Symptomen der Purpura haemorrhagica, mit Haut-, Schleimhaut- und Visceralblutungen. Sie finden sich bei Leukämie, schweren Anämien, ferner Lebererkrankungen. Sie machen oft aufmerksam auf Cirrhosen, alkoholischer, syphilitischer, tuberkulöser, kardialer Natur. Ferner kommen in Betracht Vergiftungen mit Quecksilber, Phosphor, Arsenik, Fleischvergiftung, Muschelvergiftung, Vergiftung mit Schlangengift. Phosphor- und Arsenikvergiftungen werden als hepatische Purpurafälle angesehen. Auf die Stellung der Leber kann des näheren hier nicht eingegangen werden. Es sei nur auf die Rolle hingewiesen, welche diesem Organ in der Gerinnungslehre zugewiesen wird.

Bei der zweiten Gruppe ist die Hautpurpura begleitet von anderen Hauteruptionen, wie Flecken, Papeln, Urticaria, Ödem. Vergiftungen, die mit „exanthematischer Purpura" einhergehen, sind: Antipyrin, Jod. Ferner gehört die Wirkung von therapeutisch applicierten Seris hierher.

In der Einteilung der Purpuraerkrankungen schließt sich Glanzmann (1916) an ein von Eduard Krauß in seiner Dissertation im Jahre 1883 dargelegtes Prinzip an. Krauß zweigt sie in 2 Gruppen und sagt darüber folgendes: die erste dieser Purpuragruppen ist eine Blutkrankheit in einem Bestandteil desselben, den Hämatoblasten (Plättchen), sich abspielend; das allmähliche Schwinden derselben coincidiert mit der Zunahme der Blutungen, das allmähliche Wiedererscheinen derselben mit der Abnahme der Hämorrhagien. „Der zweiten Purpuragruppe liegt wahrscheinlich ein embolischer Prozeß zugrunde, wie dies für eine Abteilung dieser Gruppe der Peliosis rheumatica früher von Bohn behauptet worden ist. Das Blut zeigte sich in einem dieser Purpuragruppe angehörenden Falle völlig normal."

Glanzmann teilt wie folgt ein:

I. Gruppe: Anaphylaktoide Purpura
- A. Chronisch intermittierende Form.
  - a) Purpura simplex,
  - b) „ urticans erythematosa,
  - c) „ mit Ödemen,
  - d) „ mit Gelenkerscheinungen,
  - e) „ mit Polyneuritis,
  - f) „ mit intestinalen Blutungen und Koliken,
  - g) „ mit Albuminurie und hämorrhagischer Nephritis.
- B. Akute, infektiöse Form.
- C. Foudroyante, infektiöse Form, Purpura fulminans (Henoch).

II. Gruppe: Morbus maculosus Werlhofii.

1. Idiopathischer Morbus Werlhof.
   - A. Chronisch intermittierende Form, als Unterart Morbus maculosus simplex (ohne Schleimhautblutungen).
   - B. Akute Form.
   - C. Morbus maculosus fulminans: foudroyante Form.
2. Symptomatischer Morbus Werlhof bei schweren Blutkrankheiten, Leukämie, Aleukämie usw.

Die wesentlichen Züge des Einteilungsprinzipes seien in tabellarischer Form wiedergegeben:

**Einteilung nach Glanzmann.**

| | Anaphylactoide Purpura. | Morbus maculosus Werlhof. |
|---|---|---|
| **Beginn und Allgemeinerscheinungen.** | Steht in Zusammenhang mit bekannten oder noch unerforschten Infektionszuständen. Daher bestehen Allgemeinerscheinungen, die Infekte begleiten: Allgemeines Unwohlsein, leichte oder stärkere Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und belegte Zunge, Fieber, das allerdings oft nur subfebrile Werte erreicht. | Auftreten in völligem Wohlbefinden. Euphorie! Kein Fieber im Beginn des Morbus Werlhof, dagegen sekundär nach umfangreichen Blutergüssen oder im Gefolge komplizierender Infekte. |
| **Besondere Begleiterscheinungen.** | Urticaria, Erytheme, Ödeme, Gelenkschwellungen und Schmerzen, Polyneuritis, intestinale Koliken mit Meläna, hämorrhagische Nephritis. | Fehlen solcher besonderen Begleitsymptome. Intestinale Blutungen ohne Schmerzen können vorkommen. An Stelle der hämorrhagischen Nephritis Hämaturie! |
| **Allgemeines Verhalten der Blutflecken.** | Petechien von Stecknadelkopf- bis Linsengröße, selten 10-Pfennigstück- und markstückgroße Flecke neben den Petechien. | Neben den Petechien stets große Flecke, oft in Form von Vibices. Charakteristisch sind 5-markstück- und handtellergroße Ecchymosen, die alle Farbenübergänge vom düsteren Violettrot zum bläulichen Grün und bräunlichen Gelb durchmachen. Leopardenfell! (Henoch.) |
| **Lokalisation der Blutflecken.** | Vorzugsweise an den Extremitäten, besonders in der Nähe der Gelenke. Anordnung gewöhnlich symmetrisch. Kopf meist verschont. | Regellos, häufig auch am Kopf. Nicht symmetrisch. Leichteste Traumen der Haut (Druck) können für die Lokalisation maßgebend sein. Häufig subcutane und intramuskuläre Hämatome. |
| **Schleimhautblutungen.** | Epistaxis und Stomatorrhagie selten. | Epistaxis und Stomatorrhagie häufig, auch konjunktivale Blutungen. Ecchymosen besonders oft am Gaumen und am gesunden Zahnfleisch. |
| **Blutungszeit.** | Normale Blutungszeit. | Verlängerte Blutungszeit. |
| **Blutgerinnungszeit.** | Blutgerinnungszeit von Finger- und Venenblut normal. | Blutgerinnungszeit von Finger- und Venenblut normal. |

| | Anaphylactoide Purpura. | Morbus maculosus Werlhof |
|---|---|---|
| **Blutkuchen.** | Normale Retraktion des Blutkuchens. | Die Retractilität des Gerinnsels fehlt. Es tritt kein Serum aus. |
| **Gerinnungsversuch nach Wooldridge-Nolf.** | Das Salzplasma zeigt, mit Dotter versetzt, nach 2 Stunden kompakte Gerinnung. | Das Salzplasma zeigt normale oder verzögerte Gerinnung. |
| **Blutmorphologie.** | Neigung zu leichten neutrophilen Leukocytosen und Eosinophilie. Myelocyten, Metamyelocyten und Normoblasten können vorkommen. | Neigung zu Leukopenie und Lymphocytose. Myelocyten, Metamyelocyten und Normoblasten können vorkommen. |
| **Verhalten der Plättchen.** | In den typischen, chronisch intermittierenden Fällen Vermehrung der Plättchen; in akuten und fulminanten Fällen Verminderung, aber nicht so hochgradig wie beim Morbus Werlhof. | Hochgradige Plättchenverminderung (mindestens unter 30000) mit charakteristischen Formveränderungen (Riesenformen, Pyknose des sog. Chromatins). |

Es kann nun nicht Aufgabe dieser Darstellung sein, das reiche kasuistische Material, das Glanzmann in seiner verdienstvollen Arbeit bringt, im einzelnen zu würdigen, es können vielmehr an dieser Stelle lediglich die Hauptgesichtspunkte der Gruppierung einer kritischen Betrachtung unterzogen werden.

Glanzmann gibt selber an, daß bei der chronisch intermittierenden Form der Purpura anaphylactoides die von ihm aufgestellten Unterarten mit Ausnahme etwa der Purpura simplex nicht scharf begrenzt sind, sondern jede Form in die andere übergehen kann. Diesen Satz muß man besonders unterstreichen. Es handelt sich im wesentlichen nicht um kleine, voneinander zu trennende Gruppen, das gemischte Vorkommen der Symptome ist die Regel, das isolierte die Ausnahme.

Die Sonderaufstellung einer „P. mit Polyneuritis" halte ich nicht für opportun. In beiden Fällen von Eichhorst liegen Blutungen, wenigstens der Annahme nach, zugrunde. Der erste Fall betrifft einen 36jährigen Metallgießer, der nach Genesung von einer Peliosis rheumatica an Herpes zoster am Brustkorb linksseitig erkrankte. Eichhorst glaubt, daß es sich um die Folge einer Blutung im Gebiete der linksseitigen Intercostalnerven handelt. Ferner nennt Eichhorst einen 35jährigen Italiener, der vor 4 Wochen an Purpura rheumatica erkrankt war, und bei dem heftige Ischiasschmerzen aufgetreten waren. Der Kranke ging unter weiteren Blutungen, darunter pathologisch-anatomisch aufgedeckten Subduralblutungen, zugrunde. Die mikroskopische Untersuchung ergab im Ischiadicusstamm Blutungen und entzündliche Veränderungen (hämorrhagische interstitielle Neuritis). Soweit die eigentlichen Purpurafälle. Der Fall, den Glanzmann selbst beschreibt, ist folgender: Es handelt sich um einen 7jährigen Jungen, der im Anschluß an Scharlach zunächst an starken rheumatoiden Schmerzen an den Fuß- und Kniegelenken litt. Mehrere Monate später traten wieder Schmerzen an den Fuß- und Kniegelenken, sowie an den Oberschenkeln auf. Objektiv fand sich Schmerzhaftigkeit eines Nervus ischiadicus beim Heben des gestreckten Beines und

linsengroße Hautblutungen und Petechien am Fußrand beiderseits. Im Gegensatz zu den bisher beobachteten Fällen zeigte sich hier eine etwas verlängerte Blutungszeit (5 Minuten) und eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige Verminderung der Plättchen auf 110712. Glanzmann sagt: „Dieser Fall zeigt, wie sich im Anschluß an ein Scharlach-Rheumatoid, eine Neuritis im Bereiche des Ischiadicus, unabhängig von Gelenksymptomen, ausbildet, begleitet von einer allerdings nur sehr diskret angedeuteten Purpura." Hier muß man sich die Frage vorlegen, ob man das Recht hat, eine Krankheit unter der Bezeichnung Purpura und Polyneuritis abzusondern, oder ob man nicht eher geneigt sein soll, die im Bereiche des Peroneusgebietes aufgetretenen kleinen Blutungen als Neuritisfolgen, etwa analog den Hautblutungen, wie sie in Begleitung tabischer Krisen gelegentlich beobachtet werden, anzusehen.

Auch die Verhältnisse beim Kapitel Purpura mit Albuminurie und hämorrhagischer Nephritis bedürfen einer kurzen Besprechung. Nach Glanzmann finden sich Nierenerscheinungen mit Vorliebe in denjenigen Fällen, die auch intestinale Symptome zeigen. Nicht folgen kann man dem Autor, wenn er sagt, daß primäre Ödeme bei Purpura, wenn sie zur Ausscheidung durch die Nieren gelangen, Anlaß zu hämorrhagischer Nephritis geben. Es widerspricht unsern Anschauungen, diesen Kausalnexus anzunehmen. Nierenschädigung und periphere Blutkapillarschädigung stehen in Konnex miteinander, nicht aber derart, wie Glanzmann angibt. Er schildert nur einen Fall, in dem er das Auftreten von Ödemen und Purpura beobachtet, dem eine hämorrhagische Nephritis nachfolgt. Es handelt sich um einen $2^1/_2$jährigen Jungen, der einige Tage vor der Aufnahme unter leichtem Fieber, Ödem im Gesicht und feine Hautblutungen an den Unterschenkeln bekam. Am Tage vor der Aufnahme wurde dunkelbrauner Harn beobachtet. So die Anamnese. Der Status ergab außer Hauthydrops, an den Vorderarmen, Beinen und am Bauch stecknadelkopfgroße Hautblutungen. Im Harn Symptome einer hämorrhagischen Nephritis. Der Blutbefund bietet außer etwas erhöhtem Plättchenbefund und leichter Leukocytose keine Besonderheiten. Im weiteren Verlaufe gehen die Purpuraflecken zurück und der Urinbefund bessert sich. Es ist ohne weiteres ersichtlich, daß man mangels konkreter ätiologischer Grundlage in einem solchen Fall mit gleichem Recht eine akute hämorrhagische Nephritis mit symptomatischer Purpura, wie umgekehrt, diagnostizieren kann. Zum mindesten empfiehlt es sich, den bakteriologischen Erregernachweis im steril aufgefangenen Harn zu versuchen.

Diese Ausführungen bezwecken nicht, den Wert der Glanzmannschen Betrachtungen herabzusetzen, vielmehr sollen sie die neuen Momente einmal klar in den Mittelpunkt der Diskussion schieben: Gibt es tatsächlich eine Purpura mit Polyneuritis im eigentlichen klinischen Sinne? Lohnt es sich, ein Krankheitsbild: Purpura mit Ödemen abzugrenzen? Welche Indizien sind zu fordern, um den Symptomenkomplex hämorrhagische Nephritis und Purpura als zugehörig zu den essentiellen Purpuraerkrankungen anzusehen? Das alles sind Fragen, die ich nach dem vorliegenden Material für weitere Bearbeitung wert halte.

Eine wirklich befriedigende Einteilung der selbständigen Purpuraerkrankungen zu geben, ist heute noch ein Ding der Unmöglichkeit. Dazu fehlt es an genügendem klinischen und bakteriologischen Tatsachenmaterial. Glanzmanns Einteilung macht sich vornehmlich die Gruppierung der Symptomenkomplexe zur Aufgabe. Diese wird in der dualistischen Form gelöst, der man nach dem Stande unseres heutigen Wissens zweifellos zustimmen muß. Es fragt sich nur, inwieweit Krankheiten abgegrenzt werden können. Der idiopathische Morbus Werlhof wird als eine solche aufgefaßt. Meines Erachtens kann man vielleicht auch aus der Gruppe der anaphylactoiden Purpura eine nosologische Entität als „essentielle athrombopenische Purpura" herausschälen, die, abgesehen von der bei Hutinels Einteilung besprochenen Einschränkung, dessen „Purpuras rhumatoïdes" entspricht, mit Übergang der einzelnen Formen ineinander. Die nosologische Einheit denke ich mir nicht in dem Sinne, daß ein einziger einheitlicher, bisher unbekannter Erreger als Ätiologie angenommen werden muß. Eher ist an eine Gruppe von solchen zu denken, die etwa im Verhältnis stehen wie Typhus zu Paratyphus A und B.

Eine Sonderstellung erfordert vielleicht die chron. Purpura simplex im Sinne des bei Glanzmann wiedergegebenen Falles von Délearde und Halley, der im Anschluß an ein psychisches Trauma bei einem 10jährigen Mädchen eintrat und sich in Intervallen über Jahre hinzog.

Im Laufe dieser Darstellung werden die Ausdrücke „anaphylactoid" und „athrombopenisch" (nichtplättchenarm) promiscue angewandt werden. Daß sie sich nicht vollständig decken, braucht nicht besonders erläutert zu werden.

## Bakteriologie. Infektionsmodus. Übertragbarkeit.

Eine „essentielle" Bakteriologie der Purpuraerkrankungen gibt es bisher nicht. Für eine bakterielle Ursache des Morbus Werlhof fehlt es an Anhaltspunkten, für die „essentielle athrombopenische", „anaphylactoide" Purpura gilt eine solche als wahrscheinlich. Daß man hier bisher zu negativen oder wenigstens nicht überzeugenden Resultaten gelangt ist, scheint an der Ungeeignetheit der angewandten Methoden zu liegen. Übrigens faßt Langstein mit Cesare Cattaneo unter die gemeinsame unbekannte Ursache außer den Purpuraformen noch die verschiedenen Erytheme zusammen, die sich mit Purpura kombinieren oder in dieselbe übergehen können.

Die älteren bakteriologischen Befunde bei Purpura von Petrone, Letzerich, Kolb, Babes, Tizzoni und Giovannini, Finkelstein haben heute im wesentlichen historisches Interesse. Bei den 5 letztgenannten Autoren handelt es sich um Stäbchen, die untereinander Verwandtschaft zeigten und bei Versuchstieren Symptome von hämorrhagischer Diathese hervorriefen. Geht man aber den Publikationen näher nach, so erweist sich, daß die untersuchten klinischen Fälle zweifellos nicht Purpuraerkrankungen sensu strictiori sind. Bei Tizzoni und Giovannini liegen die Krankengeschichten von drei Kindern, Geschwistern, zugrunde, die an einer Form von Impetigo conta-

giosa litten. Bei den zwei ersten Fällen entwickelte sich auf der Höhe dieser Krankheit ein Zustand von hämorrhagischer Diathese, wie eine akute bösartige Purpura, mit letalem Ausgange. Außer Stäbchen wurden aus der Leiche des zweiten Falles Staphylococcus pyogenes aureus gezüchtet. Vom Standpunkte derartiger Beobachtungen aus ist es wohl verständlich, wenn die Autoren analog vielen älteren die Meinung vertreten, daß gewisse Formen der hämorrhagischen Purpura, besonders die akute, bösartige Form, „infektiös und kontagiös" sind. Finkelsteins Fall betrifft das im 7. Monat geborene Kind einer syphilitischen Mutter mit anhaltenden Blutungen aus Rhagaden der Lippenschleimhaut und aus der scheinbar intakten Schleimhaut der Lippen, des Rachens und harten Gaumens, auch aus intertriginösen Stellen um den Anus, des Scrotums und Präputiums. Aus den Organen des hereditär syphilitischen Kindes wurde ein Bacillus gezüchtet, der Mäuse unter dem Bilde der Septicämie tötete und bei Kaninchen regelmäßig, intraperitoneal beigebracht, eine typische hämorrhagische Diathese erzeugte. Der Bacillus stimmte mit einem von Kolb beschriebenen und Bacillus haemorrhagicus benannten Mikroorganismus überein. In Finkelsteins Falle konkurrieren also die Syphilisspirochäten und die erstgenannten Bakterien in der Ätiologie des Zustandes. Denn zugegeben, daß die hämorrhagische Diathese durch Syphilis allein erzeugt werden kann, so ist doch die Rolle sekundärer Infekte nicht zu unterschätzen, denen bereits primär geschädigte Organismen leichter unterliegen. Finkelstein erinnert in seinen weiteren Ausführungen daran, daß Babes Kapselbacillen, die von den Kolbschen morphologisch und im Tierexperiment nur geringe Abweichungen boten, bei einer Reihe unter sich zusammenhängender Fälle von Purpura mit skorbutischen Symptomen fand, die unter dem Bilde der Septicämie zugrunde gingen.

Selbst wenn man den durch Leichenbefunde nicht zwingend bewiesenen Kausalnexus zwischen gefundenen Bacillen und hämorrhagischer Diathese als bestehend annimmt, ist der Abstand dieser Fälle von den eigentlichen Purpurafällen nicht zu verkennen.

Daß Purpuraerscheinungen vorkommen können bei Infektionszuständen, bei denen Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Gonokokken, Pyoceaneus-Bacillen, Bact. coli, Bact. typhi, Malariaplasmodien gefunden wurden, bedarf keines Beweises. Ebenso sind wir aber in der Lage, deren Identität mit den eigentlichen Purpuraerkrankungen in Frage zu stellen.

Für die Rolle der Syphilis in der Ätiologie der hämorrhagischen Diathesen der Neugeborenen führt Glanzmann eine Reihe von Autoren auf.

Was die Tuberkulose betrifft, so betonten Bensaude und Rivet, daß die Koexistenz zwischen dieser und Purpura zu häufig ist, als man nicht versucht sein sollte, einen näheren Zusammenhang zwischen den beiden Affektionen herzustellen. Entweder, sagen sie, erwirbt der Kochsche Bacillus zeitweise bei akuter Propagation Hämorrhagien erzeugende Eigenschaften, oder aber diese sind die Folge sekundärer Infektionen. Bei Besprechung der orthostathischen Purpura wird dieser Punkt erneut berührt werden.

Was die Eingangspforte der supponierten Erreger bei den Purpuraerkrankungen betrifft, so neigen einige Autoren, die Fälle von Henochs abdominaler Purpura beobachteten, der Ansicht zu, den Magendarmtraktus als eine solche ansehen zu müssen. Döbeli glaubt, daß sämtliche Krankheiten des Verdauungstraktus, die eine Schädigung der Darmschleimhaut bewirken, und dadurch die Resorption von Bakterien oder Toxinen ermöglichen, bei dazu disponierten Individuen den bisher unter dem Namen Purpura abdominalis bekannten Symptomenkomplex hervorrufen können. Nur durch Heilung der betreffenden Krankheit des Verdauungskanals seien die Purpura und ihre Nebenerscheinungen zum Verschwinden zu bringen. Diese ex juvantibus hergeleitete Anschauung wird heute für die eigentlichen Purpuraerkrankungen wenig Anhänger besitzen. Ich selbst konnte im Verlaufe schwerer echter Ruhr makulöses Erythem und Hauthämorrhagien nacheinander beobachten. Die einwandfrei nachgewiesene Ätiologie schloß jeden Gedanken an Henochsche Purpura von vornherein aus. Auch die durch nachgewiesene gastrointestinale Intoxikation (Sardellenbutter!) hervorgerufenen Purpurafälle bilden eine Gruppe für sich.

Hand in Hand mit der Frage der Ätiologie der Purpuraerkrankungen geht diejenige der Übertragbarkeit. Angaben in der Literatur hierüber sind spärlich. Im Jahre 1893 beschreibt Grüning 3 Purpurafälle von jugendlichen Individuen, die eng zusammen lebten und bei denen die Krankheit zu gleicher Zeit ausbrach, so daß an eine infektiöse Natur der Erkrankungen gedacht werden mußte. Die Erkrankungsfälle verliefen unter hohem Fieber und schweren Allgemeinerscheinungen und waren von bronchitischen und gastro-intestinalen Symptomen begleitet. Gelenksymptome fehlten. Die Hauthämorrhagien traten bei allen Kranken erst zwischen dem 8. und 11. Krankheitstage auf. Bei zweien gesellten sich zur Bronchitis noch katarrhalische Pneumonien hinzu. Auffallend war ebenfalls in 2 der Fälle das Auftreten der Ecchymosen der Haut in Schüben, die von Fieberexacerbationen eingeleitet wurden. Grüning findet nur von Foerster in Gerhards Handbuch der Kinderkrankheiten (Bd. III, 1, 1878, S. 220) einen ähnlichen Fall zitiert, wo in einer Familie gleichzeitig 3 Kinder an Purpura simplex erkrankten. Für Grünnigs Fälle gilt meines Erachtens das, was Hutinel in der Einleitung zu seiner Purpuras infectieux sagt: Es sind Symptomenkomplexe, hervorgerufen durch bekannte, aber nicht gefundene Erreger.

In der neueren Literatur findet sich eine Bemerkung von Leigh Day über die angebliche Übertragbarkeit der Purpura gelegentlich eines Falles von P. abdominalis bei einem 5jährigen Jungen. In diesem Falle wurden rechtsseitig Zeichen einer lobären Pneumonie beobachtet, die der Autor als Symptom der Krankheit, hervorgerufen durch Blutung in die Lungenalveolen, deutete. Als bemerkenswert wird angeführt, daß Großmutter und Tante des Patienten mütterlicherseits, die in der Nachbarschaft leben, beide an Purpura gelitten haben, und andere Fälle von Purpura in derselben Gegend nicht vorgekommen sind. Leider fehlen nähere Angaben über die vorausgegangenen Fälle.

Man wird angesichts des so gut wie immer negativen Befundes sicherer Übertragungen annehmen können, daß sowohl der Morbus Werlhof wie die essentielle athrombopenische Purpura nicht direkt von Mensch zu Mensch übertragen werden. Damit soll für die letztere der infektiöse Charakter nicht überhaupt geleugnet werden.

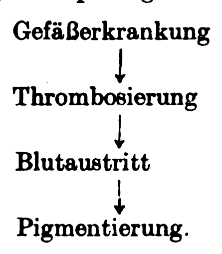
## Pathologische Anatomie.

Die Purpurablutung kann, wie Hutinel in allgemeiner Form ausführt, zustande kommen durch Zerreißen anatomisch scheinbar normaler Gefäße. In anderen Fällen bestehen degenerative Läsionen: Desquamation, Proliferation, fettige oder amyloide Degeneration des Endotheliums, mikroskopische Embolien, capilläre oder venöse Thrombosen. Auch eine Extravasation durch Diapedese ohne Zerreißen der Capillaren kommt in Frage. Leredde erwägt die Möglichkeit einer Infiltration der Haut allein mit Hämoglobin. In gewissen Fällen beruhten die Purpuraflecke lediglich auf abnormer Capillarektasie ohne Blutaustritt („Purpura ectasique").

Die pathologisch-anatomischen Ergebnisse über Purpuraerkrankungen in der deutschen Literatur sind spärlich und leiden an einer ungenügenden Spezialisierung der untersuchten Formen. Sie mögen daher nur kurz skizziert wiedergegeben werden. v. Kogerer fand im Jahre 1886 bei seinen Untersuchungen an excidierten Hautstückchen mit Hämorrhagien, Thromben, die zumeist in kleinen Venenstämmen saßen, jedoch auch in kleinen Arterien gefunden wurden. In Fällen von Skorbut und Morbus Werlhof — also ätiologisch ganz verschiedenen Zuständen! — ließ sich regelmäßig ausgebreitete Endoarteriitis mit Verdickung aller Gefäßwandschichten, hyaliner Degeneration und teilweiser Verfettung derselben, Verengerung des Lumens und Wucherung des Endothels konstatieren. Außerdem zeigte das die Gefäße umgebende Bindegewebe und Fettgewebe stellenweise erhebliche Rundzelleninfiltration. An den hämorrhagischen Stellen fanden sich frische, mehr oder minder veränderte Blutaustritte, resp. zwischen die Bindegewebsbündel und die Zellinfiltrate eingebettetes grobkörniges oder scholliges Blutpigment.

Bei Purpura rheumatica und cachecticorum sowie in einem Falle von nach Sepsis aufgetretenen Hautblutungen ließen sich ähnliche nur minder hochgradige Gefäßerkrankungen und Infiltrationen des perivasculären Bindegewebes nachweisen.

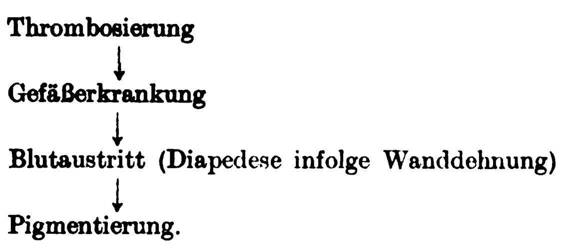
v. Kogerer stellt folgendes pathogenetische Schema auf:




Daneben rechnet v. Kogerer mit der Möglichkeit, daß die Gefäßverstop-

fungen in einzelnen Fällen (Herzfehler, Leukämie, Sepsis usw.) embolischer Natur sind.

Silbermann gelang es, bei geeigneter kombinierter Anwendung von Pyrogallussäure und Fermentblut Thrombosen und hyaline Gefäßwandveränderungen zu erzeugen. Er führt diese aber in erster Linie auf die Alteration des Blutes zurück, die durch eine erhöhte Gerinnungstendenz charakterisiert war. Infolgedessen änderte er das obige Schema folgendermaßen ab:




Die pathogenetische Frage taucht in ähnlicher Form wieder bei der Besprechung der anaphylaktoiden Purpura auf.

Gehen wir noch einmal auf die Anschauungen v. Kogerers zurück, so kommt man für die symptomatische Purpura bei Endokarditis bezüglich der Haut zu ähnlichen Möglichkeiten, wie bei der Entstehung der Nierenschädigung: Embolische Herdnephritis einerseits, toxische diffuse Glomerulonephritis andererseits.

Für die Darmbefunde bei Henochscher Purpura geben v. Dusch und Hoche folgendes an: Starke Injektion des ganzen Darmes, Ekchymosen des serösen Überzuges, multiple Nekrosen der Schleimhaut mit geschwürigem Zerfall bis zur Perforation.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die pathologisch-anatomische Neubearbeitung der Purpurafrage unabweisbar geworden ist.

## Untersuchungsmethoden.

Eine besondere Rolle bei der Untersuchung der Purpurakranken spielen diejenigen Methoden, die sich mit dem Verhalten der Blutgefäße auf die verschiedensten Eingriffe hin beschäftigen. Zahlreiche Autoren, ich nenne Nolf u. Herry, Morawitz, Klinger, Heß und viele andere, stehen auf dem Standpunkt, daß sowohl bei der Hämophilie wie bei den Purpuraerkrankungen ein abnormes Verhalten der Gefäße angenommen werden muß. Ein Anzahl dieser Proben sind folgende:

1. Die Probe von C. Koch. Dieselbe wird so ausgeführt, daß man mit 4 Nadelstichen ein Rechteck von etwa 2 qcm aussticht und auch das Zentrum durch einen Punkt markiert, so daß eine Figur entsteht ⁛. Während man beim Normalen am folgenden Tag keine Veränderung sieht, beobachtet man bei Purpura an den Stichstellen kleine Petechien. Heubner gibt den Rat, die Kinder nicht eher aufstehen zu lassen, bis man sich von der Rückkehr der Hautgefäßbeschaffenheit zur Norm durch eine derartige Probe überzeugt hat.

2. Die Stauungsprobe. Sie entspricht der Art, wie man das Rumpel-Leedesche Phänomen erzeugt. E. Frank hat sich besonders mit dieser beim Morbus Werlhof beschäftigt und sagt darüber folgendes aus: Von dem Normalwert 300000 Plättchen im Kubikzentimeter bis hinunter zu 75000 führt die Bindenstauung (auch im Verein mit Hyperämisierung durch Heißluft) nicht zu makroskopisch sichtbaren Blutaustritten. Zwischen 75000 und 30000 können diese ebenfalls noch fehlen; je mehr man sich aber der untern Grenze nähert, desto mehr deutet sich die Neigung zu Blutextravasationen an (Netzhauthämorrhagien, Bluten der Zähne beim Putzen, geringfügige Epistaxis, vereinzelte Flohstichblutungen unterhalb der Stauungsbinde). Zwischen 30000 und 20000 (2 Fälle: 1 Fall von perniziöser Anämie und einer im Erholungsstadium nach Purpura haemorrhagica) kommt es dann schon bei venöser Stauung zu ausgesprochenen kleinen Petechien, die aber noch weit voneinander stehen, stecknadelkopf- bis höchstens linsengroß sind und nur unmittelbar unter der Stauungsbinde sich etwas häufen. Unter 20000 Plättchen im Kubikmillimeter (8 Fälle) gelingt es regelmäßig, durch die Stauung ein großartiges petechiales Exanthem zu erzeugen, das aus runden, zungen- und streifenförmigen, vielfach konfluierenden Blutungen besteht und nur noch schmale weiße Inselchen freiläßt. Durch Beklopfen der Haut bildet sich ein Hämatom aus; auch spontane Sugillationen und Schleimhautblutungen treten nun auf, und unter 10000 Plättchen ist eine schwere Purpura hämorrhagica ganz regelmäßig. Dies deckt sich etwa mit den Feststellungen, die Duke gemacht hat. Wenn auch diese Angaben zweifellos nicht verallgemeinert angewandt werden dürfen, so kommt ihnen doch in der Beobachtung des Auf und Ab beim Morbus Werlhof eine gewisse Bedeutung zu.

Heß nennt diese Probe „capillary resistance test". Er geht folgendermaßen vor: Ein Tourniquet wird am Oberarm angelegt, hinreichend fest, um den venösen Abfluß zu heben, aber derart, daß der Radialpuls nicht unterdrückt wird. Bei Kindern, bei denen diese Probe in ausgedehntem Maße ausgeführt wurde, ist ein Druck von ungefähr 100 mm Quecksilber erforderlich. Dieser Druck wird drei Minuten aufrecht erhalten, während welcher Periode der Unterarm deutlich cyanotisch wird. Dann wird die Stauung entfernt, und wir konstatieren, ob eine große Anzahl von Petechien oder kleinen hämorrhagischen Flecken am Unterarm entstanden ist. Heß betont die Nützlichkeit dieser Probe für die Differentialdiagnose zwischen Purpura und Hämophilie. Es ist erstaunlich, gibt er an, welchem Grade von Druck die Blutgefäße bei Hämophilie widerstreben ohne Bildung kleiner Hämorrhagien, im Gegensatz zur Purpura. Hinzugefügt sei, daß bei anaphylaktoider Purpura die Probe nicht positiv auszufallen braucht, während sie einen integrierenden Bestandteil der orthostatischen Purpura bildet.

3. Prüfung des Gefäßwiderstandes durch Beklopfen der Haut mit dem Perkussionshammer an solchen Stellen, die eine knöcherne Unterlage haben (Sternum, Tibia). Beim Morbus maculosus Werlhofii ruft ein mittelkräftiger Perkussionshammerschlag auf das Sternum alsbald eine Blutung

von ziemlicher Ausdehnung hervor. Bei anaphylaktoider Purpura pflegt diese Probe negativ auszufallen.

4. Die Punktionsprobe (puncture test). Nach Heß konnten in einem Falle von Hämophilie zahlreiche subcutane Antitoxininjektionen gemacht werden, ohne daß diese Applikationen Hämorrhagien erzeugten. Es fand sich am Orte der Applikation nicht die leiseste Extravasation. Bei Werlhof ist dagegen die Bildung eines Blutungsherdes die Regel. Abweichend hiervon fand Peutz in einem Falle, den er für Hämophilie ansah, schwere Hämatome nach subcutanen Injektionen. Die Venenpunktion kann bei Hämophilie in der Regel straflos ausgeführt werden; bei Morbus Werlhof bilden sich häufig größere Extravasationen, was bei anaphylaktoider Purpura mit zahlreichen Plättchen nicht der Fall ist.

5. Die Untersuchung der Resistenz der Hautgefäße nach Hecht. Dieser Autor untersuchte mit Hilfe eines Schröpfkopfes, der mit Saugpumpe und Manometer in Verbindung stand, die für die Herbeiführung der feinsten Hautblutungen nötigen Druckwerte bei Kindern. Das Alter erwies sich als von Einfluß. Die Blutungen traten am schwersten an der Außenseite des Unterschenkels, etwas leichter an der Außenseite des Oberschenkels, sehr leicht an der Vorderfläche des Rumpfes, etwas schwerer an dem Rücken und an den oberen Extremitäten auf. Neugeborene und Säuglinge boten durchwegs höhere Werte als ältere Kinder. Die purpuraartigen Erkrankungen gingen mit verminderter Resistenz der Hautgefäße, besonders an den Unterextremitäten einher. Bei einigen Fällen bekam man nur an den Stellen der früheren spontanen Hämorrhagien neue Blutungen. Möglicherweise lassen sich nach Hecht die hämorrhagischen Erkrankungen der Haut demnach in disseminierte und diffuse scheiden. Bei Morbillen läßt sich bis in die Zeit der Pigmentierung hinein eine an die Efflorescenz gebundere leichte Zerreißlichkeit der Gefäße erkennen, nicht so bei den Rubeolen. Bei Diphtherie fand sich eine deutliche Herabsetzung der Resistenz der Hautgefäßwandungen.

Weitere Methoden, die für die Analyse der Fälle in Frage kommen, sind die Untersuchung der Blutungszeit, der Blutgerinnungszeit, der Feststellung der Retraktion des Gerinnsels und der Serumabscheidung. Hinzu kommen dann alle diejenigen Methoden, die die Faktoren der Blutgerinnung im Reagensglas zerlegen, die Untersuchungen auf Thrombogen, Thrombokinase, Thrombin, Fibrinogen, Antithrombin. Einen besonders breiten Raum nimmt in den neueren Arbeiten die Untersuchung des Salzplasmas nach Wooldridge-Nolf ein.

Die Probe besteht darin, daß verdünntes Salzplasma mit Eidotter versetzt und die Gerinnungszeit beobachtet wird. 5 ccm Blut werden mit 5 ccm 10 proz. NaCl-Lösung gemischt. Nach kräftigem Zentrifugieren kommen auf je 1 ccm Plasma 4 ccm dest. Wasser. Hierzu 1 Tropfen Eigelb. Sie ist eingehend beschrieben von Nolf und Herry und dient zur Unterscheidung der Hämophilie von der Purpura. Ihren Zusammenhang mit den Eigentümlichkeiten des Hämophilieblutes setzen Nolf und Herry folgendermaßen auseinander: die einzig wichtige Anomalie des Hämophilieblutes ist die geringe Tendenz, die das Thrombocym besitzt, der fällenden Wirkung der thromboplastischen Substanzen zu gehorchen: „La tendence moindre qu'a la Thrombocyme de subir l'action précipitante des substances thrombo-

plastiques." Im verdünnten Salzplasma sind Thrombogen, Thrombocym, Fibrinogen bei der Hämophilie in genügender Menge vorhanden. Das Eidotter wirkt als thromboplastische Substanz wie z. B. auch Glaspulver oder Gewebssaft.' Besteht die dem hämophilen Blute eigentümliche Eigenschaft des Thrombocyms, so ist die Gerinnungsdauer bei einem Versuch, die bei normalem Menschenplasma von einigen Minuten bis zu 2 Stunden variiert, ganz beträchtlich, bis zu einem Tage verlängert. Eine unangenehme Eigenschaft dieser Methode ist ihre hochgradige Abhängigkeit von der Quantität des zugefügten Eigelbs. Nolf und Herry geben selbst an, daß Hämophilieplasma, welches 18 Stunden nach Zugabe von 1 Tropfen Eigelb auf 5 ccm Plasma gerann, bereits ein Gerinnsel nach 45 Minuten gab, wenn man die doppelte Eigelbmenge hinzusetzte.

Fibrinogen- und Thrombinschätzungen können nach den handlichen Methoden von Wohlgemuth ausgeführt werden. Für Untersuchungen auf Thrombogen, Thrombokinase und Antithrombin haben Morawitz und seine Mitarbeiter in zahlreichen Arbeiten des Deutschen Archivs für klinische Medizin eingehende technische Angaben mitgeteilt.

Die Retraktion des Blutkuchens und die Abscheidung von Serum ist von Hayem detailliert beschrieben. Normalerweise zieht sich einige Minuten nach der Gerinnung die Oberfläche des Gerinnsels becherartig ein und wird leicht feucht. Die Serumabscheidung beginnt nach $^1/_2$ bis 1 Stunde, schreitet dann mehr oder weniger rasch fort und ist nach 4 bis 6 Stunden bereits beträchtlich vermehrt. Vollständig ist sie erst nach 12 bis 18 Stunden. Bei völligem Verluste der Retraktilität des Gerinnsels bleibt dasselbe adhärent an der Reagensglaswand, kaum, daß es sich an der Oberfläche leicht becherförmig einzieht und etwas feucht wird. Man kann das Gefäß umkehren, ohne daß der kleinste Flüssigkeitstropfen abfließt. Der mehrere Tage aufbewahrte Blutkuchen bleibt so, bis zur Erweichung. Man geht technisch so vor, daß man wenige Kubikzentimeter Blut aus der Vene in einem trockenen Reagensglas auffängt und nach verschiedenen Zeiten, wie oben angegeben, beobachtet.

Für die direkte Bestimmung der Blutgerinnungszeit kommen hauptsächlich in Anwendung die Wiegegläschenmethode von Morawitz und Bierich und die von mir angegebene Hohlperlencapillarmethode.

Die Technik der Beobachtung der Blutgerinnungszeit auf einer paraffinierten Oberfläche gibt Klinger folgendermaßen an:

Das Blut wird durch Venenpunktion gewonnen. Die Kanüle braucht nicht notwendig paraffiniert zu werden, wenn das Blut schnell durch dieselbe ausfließt, man kann sie aber auch mit etwas Paraffinum liquidum noch indifferenter für das Blut machen. Die ersten Kubikzentimeter werden verworfen, dann werden 10 bis 20 ccm in paraffinierten Röhrchen aufgefangen und mit paraffinierter Glaspipette sofort in Mengen von 1 bis $1^1/_2$ ccm in paraffinierte Uhrschälchen verteilt. Diese kommen in eine feuchte Kammer (große Doppelschale mit Einlage von benetztem Fließpapier). Zur Feststellung des Auftretens der ersten Fibrinfäden sowie des weiteren Fortschreitens der Gerinnung wird jede Schale mit einem gut paraffinierten zarten Glasstäbchen versehen, das dauernd im Blut liegen bleibt und von Zeit zu Zeit vorsichtig herausgehoben wird. So ist es leicht möglich, den Beginn und Verlauf der Gerinnung zu notieren. Zum Paraffinieren muß eine Mischung von 2 Teilen Paraffinum liquidum und 1 Teil P. solidum verwendet werden. Festes Paraffin allein ist für Blut nicht ganz unbenetzbar, wie schon Bordet und Delange betont haben. Die Gerinnung normalen Blutes beginnt im Paraffinschälchen mit 8 bis 30 Minuten, ist meistens nach 60 Minuten abgelaufen (Schälchen vertikal aufstellbar, ohne daß noch Blut abfließt). Um das

Ende der Gerinnung beobachten zu können, darf das Stäbchen nicht zu viel bewegt werden, da sonst die Gerinnsel losgelöst werden und das Serum ausgepreßt wird. Sobald das Stäbchen stärker im Kuchen eingebacken ist, geschieht deshalb die weitere Kontrolle (alle 5 bis 10 Minuten) durch bloßes Neigen des Schälchens.

Ebenfalls in Paraffinschälchen kann noch die Gerinnbarkeit bei Zusatz von frischen, wässerigen Organextrakten, von Serum usw. geprüft werden.

Besondere Vorteile gegenüber denjenigen Verfahren, in denen die gerinnungfördernde Wirkung der Glaswand nicht unterdrückt wird, bietet die Technik mit Paraffin offenbar nur in beschränktem Maße.

Die Bestimmung der Blutungszeit wird in dem Kapitel: Blutung, Blutplättchenzahl und Retraktion des Blutgerinnsels, ausführlich beschrieben.

## Die anaphylaktoide Purpura.

Die Theorie, daß ein Teil der Purpuraformen als auf anaphylaktoidem Wege entstanden gedacht werden kann, ist bereits früher gelegentlich gestreift worden (Osler, E. Frank). Glanzmann gebührt das Verdienst, diesen Gedanken bis ins kleinste Detail verfolgt zu haben. Voraussetzung für das Entstehen der anaphylaktoiden Purpura ist eine Infektion oder eine Sensibilisierung auf anderem Wege, z. B. durch Resorption von nicht genügend abgebautem Eiweiß aus dem Darm.

Es wird angenommen, daß es auf dieser Basis zur Bildung von Anaphylatoxin kommt und daß dieses imstande ist, außer anderen Symptomen auch Purpura zu erzeugen.

Der Weg, auf dem das Anaphylatoxin entsteht, wird von Glanzmann auf der Basis neuerer Arbeiten folgendermaßen geschildert:

Durch die Einführung gewisser Substanzen ins Blut kommt es zunächst zu einer Agglutination der Plättchen; an der Oberfläche der Plättchen kommt es zu einer Gerinnung der Plasmakolloide; dieser Gerinnungsvorgang ist verknüpft mit einem Verbrauch des lipoiden Cytozyms. Ähnlich wie der Labprozeß, die Gerinnung des Caseins, nur die Einleitung für den weiteren Eiweißabbau ist, so bildet auch die oberflächliche Blutgerinnung in der Umgebung der Thrombocyten nur die Einleitung für die Proteolyse, die nun nicht mehr durch Cytozym gehemmt wird. Im Verlauf dieser Proteolyse kommt es zur Bildung von eigenartigen Giften.

Diese Anschauungsweise Glanzmanns bedarf eines Kommentars. Für die Entstehung des Anaphylatoxins galten bisher hauptsächlich zwei Theorien:

1. Mit Friedberger stellt man sich den Mechanismus der Giftproduktion so vor, daß heterologes Eiweiß durch Amboceptor und Komplement zu einem toxischen Spaltprodukt abgebaut wird.

2. Im Gegensatz hierzu entsteht auf Grund der Adsorptionshypothese das Anaphylatoxin nicht durch den Abbau des zugesetzten heterologen Proteins, sondern durch eine Veränderung des frischen arteigenen Serums. Durch Adsorptionsvorgänge werden dem Serum hem-

mende Stoffe entzogen, so daß präformierte Gifte oder toxische Enzyme ihre latente Aktivität wieder erlangen.

Des näheren glauben Hirschfeld und Klinger, daß die Anaphylatoxine beim Kontakt von frischen Bakterien und Serum dadurch entstehen, daß die ersteren eine Störung im Lipoidbestand des Serums hervorrufen, da sie eine Affinität zu Lipoiden besitzen.

Nun fanden Jobling und Petersen sowie Bordet und Zunz, wie Glanzmann ausführt, daß durch die Adsorption der Serumlipoide (Cytozym) das frische Serum einen Schutzköper verliert, der die Proteo-(Auto-) lyse hemmt, so daß in dem cytozymfrei gewordnen Serum die Bahn für die Entstehung des Friedbergschen Anaphylatoxins eröffnet ist.

Die erwähnte Lipoidaffinität ergibt sich aus der Tatsache der experimentellen Speicherung von Cytozym, das zu den Lipoiden gehört. Freilich ist die Cytozymierung der Bakterien nur ein Indicator der Lipoidstörung des Serums, sie selbst ist es nicht, die dem Serum die Giftigkeit verleiht, da Anaphylatoxine auch durch die Digestion von Bakterien mit einem nicht cytozymierenden Serum erzeugt werden können.

Schließlich gelangen Hirschfeld und Klinger auf Grund ihrer Untersuchungen zu der Vermutung, daß molekulare Umlagerungen der Globuline, Änderungen ihres Dispersitätsgrades den Weg zur Giftwirkung bilden.

Glanzmanns Standpunkt nähert sich der zweiten der beiden oben angeführten Theorien. Es wird ein Umbau oder Abbau von Eiweiß angenommen, der eine Giftwirkung bedingt. Das Substrat ist nicht das Antigen, sondern das körpereigene Eiweiß. Als auslösendes Moment wirken indessen nach Glanzmann nicht Bakterien oder Präcipitate, sondern agglutinierte Plättchen.

Bezüglich der weiteren Einzelheiten der Begründung dieser noch in der Schwebe befindlichen Theorie muß auf das Original verwiesen werden.

Was den Mechanismus der Anaphylatoxinwirkung betrifft, so wirken nach Glanzmanns Ausführung die entstandenen Gifte vor allem lähmend auf die Vasomotoren (Sympathicus), ganz besonders des Splanchnicusgebietes, was zu einer enormen allgemeinen Blutdrucksenkung führt. Die enorme Vasodilatation infolge Capillarlähmung kann zum Flüssigkeitsaustritt führen und bis zur Rhexis gehen. Auf diesem Wege ist auch das Auftreten der Hautpurpura zu verstehen. Dagegen wird durch Anaphylatoxin im Gebiet der vom Vagus innervierten glatten Muskulatur der Bronchien und des Darmes Krampf erzeugt. Das letztere Ereignis soll ein Licht auf die Kombination mit Darmerscheinungen bei Henochs abdominaler Purpura werfen.

Offenbar stellen aber die nervösen Einflüsse nicht den einzig möglichen Weg der Gefäßschädigung dar.

Klinger fordert in seiner letzten Arbeit wie zahlreiche Autoren vor ihm ebenfalls für die Hämophilie eine besondere, durch toxische Schädigung bedingte abnorme Durchlässigkeit der Gefäße.

Den oben ausgeführten Gedankengang Glanzmanns kann man nicht ohne eine kurze Schluß- und Übergangsbemerkung verlassen. Wie

Doerr ausführt, ist es möglich, daß die Anaphylatoxine Friedbergers mit der Anaphylaxie in Zusammenhang stehen, aber nicht erwiesen.

Wie dem aber auch sei, eine Berechtigung, die Manifestationen der Serumkrankheit und verwandter Zustände mit dem Ausdruck „anaphylaktoid" zu benennen, ist nicht zu bestreiten, wenn man sie unter analogen Voraussetzungen zustande kommen sieht. Daß die Hautpurpura zu diesen Manifestationen der Serumkrankheit zählen kann, wird weiter unten erörtert werden. Es liegt im Wesen der Glanzmannschen Hypothese, daß neben den Hautblutungen die sonstigen Symptome der Serumkrankheit als homolog auftretende Erscheinungen der Purpuraerkrankungen gedacht werden können. Auch hiervon wird ausführlicher die Rede sein.

Die Herstellung von Beziehungen zwischen den Erscheinungen der experimentellen Anaphylaxie und den akuten Infektionskrankheiten ist, wie bekannt, von zahlreichen Autoren berührt worden. Friedberger sieht in der Anaphylaxie eine extreme und akute Form der Infektion und in der Infektion eine milde, protrahierte Form der Anaphylaxie. Unter geeigneten Verhältnissen gelingt es, mit Bakterien das Symptomenbild der echten Anaphylaxie zu erzeugen. Zwischen dem Infektionsprozeß und dem anaphylaktischen Versuch werden weitgehende Parallelen gezogen: Das Inkubationsstadium einer Infektion entspricht etwa dem präanaphylaktischen Stadium der Präparierung. Durch protrahierte parenterale Zufuhr von genau ausdosierten minimalen Eiweißmengen gelingt es, beim vorbehandelten Tier ein mehr oder weniger konstantes Fieber hervorzurufen. Der Begriff der klinischen Spezifität deckt sich nicht mit demjenigen der Spezifität im bakteriologischen Sinne. Es können bestimmte typische, spezifische Krankheitsbilder im klinischen Sinne durch verschiedene Krankheitserreger hervorgerufen werden. Die Pneumonie kann durch den Friedländer-Bacillus, den Pneumokokkus, Streptokokkus und andere Bakterienarten erzeugt werden. Beim präparierten Tier konnten Friedberger und Mita die Bakterien in der Lunge durch Serum ersetzen, worauf die entstehende Entzündung, wie Ichioka nachgewiesen hat, bis in die Einzelheiten der pneumonischen entspricht. Ähnliche Parallelen werden zwischen Cholera, Cholera nostras und der experimentellen Enteritis anaphylactica des Hundes gezogen. In gleicher Weise könnte es dann verständlich erscheinen, wenn wir die Hautpurpura auf der Basis der verschiedensten bekannten Infektionen entstehen sehen. Damit ist aber die Frage nicht entschieden, denn es unterliegt keinem Zweifel, daß die mehr oder minder akut beginnende und in Schüben verlaufende „essentielle athrombopenische Purpura" im Verlaufe und der Lokalisation der Hauterscheinungen Besonderheiten zeigen kann, die auch eine mehr lokalisierte in ihrer Anordnung von wechselnden Rückenmarkssegmenten abhängige Gefäßschädigung vermuten läßt, wie sie nicht zum Paradigma der anaphylaktoiden Hautpurpura, d. h. der Purpura bei Serumkrankheit paßt.

Einfacher scheint mir die Anwendung des Glanzmannschen Gedankens auf Formen von symptomatischer Purpura von nicht segmen-

taler Anordnung in homologem Vorkommen mit unspezifisch zu deutenden scarlatiniformen, morbilliformen und urticariellen Ausschlägen.

Ich denke dabei z. B. an die Weilsche Krankheit nach Straßburgers Darstellung. Man findet hier einige Zeit nach dem Auftreten des Ikterus verschiedenartige Formen von Exanthemen, deren Flecken, von Anordnung und Verteilung abgesehen, teils denen des Masern-, teils denen des Scharlachausschlages, teils den Quaddeln der Urticaria ähneln.

In Kombination mit einem solchen Exanthem treten oft Petechien auf. Straßburger nimmt eine Schädigung der kleinen Gefäße an. Die enge Nachbarschaft mit anderen anaphylaktoiden Symptomen, als die wir diejenigen bezeichnen, die der Serumkrankheit eigentümlich sind, läßt uns eine analoge Erklärung jedenfalls annehmbar erscheinen. Sorgfältige pathologisch-anatomische Befunde wären hier erwünscht.

Die Glanzmannsche Theorie, daß eine Gruppe der Purpuraerkrankungen als anaphylaktoid aufzufassen ist, hat neuerdings eine Stütze erfahren durch H. Widmers Beobachtung über das Vorkommen von Purpura simplex bei Serumkrankheit. Er beschreibt den Fall eines 5jährigen Knaben, der an Diphtherie nach Scharlach litt mit Erscheinungen von Serumanaphylaxie nach Diphtherieseruminjektionen (im ganzen 28 ccm), von denen die letzte intravenös gegeben wurde: 2 Minuten nach Beginn am rechten Arm ausgedehnte Purpura, die sich rasch über den ganzen Körper ausdehnt. Die Untersuchung zeigte ziemlich dicht stehende stecknadelkopfgroße Blutaustritte. Gesicht und Schleimhäute blieben frei. Ein weiterer Fall betrifft einen $2^1/_2$ jährigen Knaben, der schon früher einmal Serum erhalten hatte. Es handelte sich um diphtherischen Croup. Das Kind erhielt 2000 I.-E. intramuskulär (4 ccm). Zunächst erschien 7 Tage nach der Injektion eine Urticaria an den Extremitäten und am unteren Teil des Rückens, einige Tage später ein grobmaculöses, hochrotes, masernartiges Exanthem, 23 Tage post injectionem ausgedehnte Purpura: Die Blutungen sind im Gesicht, am Rumpfe und an den Extremitäten petechial, am Abdomen, an dem unteren Teil des Rückens mehr flächenhaft. Schließlich der Fall eines $2^1/_2$ jährigen Mädchens, das an Diphtherie litt und 2000 Antitoxineinheiten (4 ccm) intramuskulär injiziert erhielt. 18 Tage später erschien ein grobmaculöses, hochrotes Exanthem. 20 Tage post injectionem: Purpura der äußeren Haut, auch im Gesicht, die Schleimhäute waren ohne Blutungen. Nach Widmer kann in manchen Fällen die Purpura nur in der Umgebung der Injektionsstelle auftreten.

Die Parallele, die Glanzmann zwischen Purpuraerkrankungen einerseits und Anaphylaxie andererseits zieht, beschränkt sich, wie schon bemerkt, nicht auf die auch bei Serumkrankheit vorkommende Purpura, sondern bezieht auch andere anaphylaktoid gedeutete Manifestationen der Serumkrankheit ein.

Die sonstigen Erscheinungen der Serumkrankheit sind: Fieber, Exantheme, Drüsenschwellungen, Leukopenie, Gelenkerscheinungen, Albuminurie, Ödeme, Schleimhauterkrankungen, Komplementverarmung, Auftreten von Präcipitinen, meist gering-

fügige Störung des Allgemeinbefindens. Von diesen, sowie weiteren verwandten Gesichtspunkten, sind einige in der Literatur einer genaueren Durcharbeitung unterzogen worden, auch im Hinblick auf die experimentelle Anaphylaxie, und bedürfen einer näheren Besprechung. Zunächst einige hämatologische Fragen:

Das Verhalten des Blutes bei der Serumkrankheit weicht von der Symptomatologie der Anaphylaxie in mancher Beziehung ab. Die Blutgerinnungsfähigkeit, die beim anaphylaktischen Chok des Tieres, wie angegeben wird, durch Cytozymverlust vermindert, bzw. aufgehoben ist, muß ich nach eigenen unveröffentlichen Versuchen bei der Serumkrankheit als normal bezeichnen. Dasselbe gilt mit gewissem Vorbehalt für alle akuten Infektionskrankheiten und die Purpuraerkrankungen. Meine Untersuchungen sind mit Venenblut unter Anwendung der von mir angegebenen Hohlperlencapillarmethode durchgeführt. Von den Velden hat das Verhalten der Blutgerinnung bei der Serumkrankheit zum Gegenstand einer besonderen Studie gemacht und ist zu dem Resultat gekommen, daß sich bei Ausbruch und im Verlaufe der Serumkrankheit im capillaren Blute eine äußerst stark erhöhte Gerinnungsfähigkeit findet. Nach seiner Ansicht besteht also zwischen dem anaphylaktischen Chok beim Tiere und der Serumkrankheit des Menschen kein Parallelismus im Verhalten der Gerinnungsfähigkeit, wie er zum Beispiel für die Leukocyten (Leukopenie!) konstatiert werden kann. Die Übereinstimmung meiner Anschauung mit derjenigen von den Veldens geht also nur so weit, daß nach unseren beiderseitigen Ergebnissen die Herabsetzung der Blutgerinnungsfähigkeit bei Serumkrankheit nicht statthat. Im übrigen beruht die Differenz unserer Ergebnisse zweifellos auf der verschiedenen Art der Blutentnahme. Ich unterlasse es, an dieser Stelle die am anderen Orte niedergelegten Bedenken zu diskutieren, die ich gegen die Feststellung der sogenannten Capillarblutgerinnungsfähigkeit bzw. gegen die Bewertung kleiner Schwankungen in derselben erhoben habe.

Ein weiterer Punkt betrifft die Plättchenfrage in ihrer Beziehung zur Anaphylaxie. Nach neueren Untersuchungen wird angenommen, daß im anaphylaktischen Chok die Blutplättchen aus dem Kreislauf verschwinden. Nach einer Arbeit aus dem Jahre 1914 nimmt Behring an, daß beim Zustandekommen des anaphylaktischen Vergiftungsprozesses, insbesondere beim Chocktod, eine Agglutination der Plättchen von hervorragender Bedeutung ist, die besonders im Gehirn zu capillaren Embolien und Thrombosen führt. Die Agglutination endet schließlich mit Thrombocytolyse, die die ursprüngliche Thrombocytenzahl um ein Vielfaches vermindert. Es ist mir nicht bekannt, daß bei der Serumkrankheit ein beträchtliches Absinken der Thrombocytenzahl stattfindet, und ebensowenig gehen die Infektionskrankheiten, bei denen eine anaphylaktoide Komponente vorausgesetzt wird, einigermaßen regelmäßig mit Verminderung der Plättchenzahl einher. Für die anaphylaktoide Purpura ist nun nach Glanzmann im allgemeinen nicht eine Verminderung der Plättchen, sondern eher eine Vermehrung derselben charakteristisch. Glanzmann nimmt an, daß in den leichteren Fällen anaphylaktoider Ver-

giftung wahrscheinlich die primäre Verminderung rasch durch eine regeneratorische Vermehrung überkompensiert wird. Auf diese Weise müssen wir nach ihm die Befunde bei der „chronisch intermittierenden anaphylaktoiden Purpura" deuten, während bei den akuten und fulminanten Formen eine Verminderung der Plättchen eintritt, die unter Umständen so hohe Grade erreichen kann, daß sekundär ein werlhofartiges Bild entsteht. Wenn man nun zugibt, daß sicherlich bei der Klassifizierung der Purpuraformen das Verhalten der Plättchenzahl in mancher Beziehung ausgezeichnete Resultate gibt, so liegt doch zweifellos praktisch eine Unsicherheit darin, daß dieselbe Ursache, nämlich die Anaphylaxie, als Ursache sowohl einer abnorm hohen, wie einer abnorm niedrigen Plättchenzahl figuriert. Es ist also nicht möglich, aus dem Vorhandensein einer hohen oder niedrigen Plättchenzahl zuverlässige Schlüsse auf einen etwaigen anaphylaktoiden Charakter der klinischen Begleitsymptome zu ziehen.

Ähnliche Schwierigkeiten bestehen bezüglich der Zahl der eosinophilen Leukocyten sowie der Gesamtleukocytenzahl überhaupt. Nach v. Pirquet und Schick nehmen bei der Serumkrankheit gleichzeitig mit dem Rückgang der Gesamtleukocytenzahl auch die Eosinophilen stark ab. Im Experiment hat wiederholte Zufuhr von artfremdem Eiweiß lokale oder allgemeine Eosinophilie zur Folge, die sich im Anschluß an den anaphylaktischen Chok bei Hunden und Meerschweinchen entwickelt kann. Was den Zusammenhang zwischen Eosinophilie nach wiederholten Injektionen von Eiweißantigen und Anaphylaxie betrifft, so denken Schlecht und Schwenker an einen engen kausalen Konnex. Sie nehmen an, daß das hypothetische anaphylaktische Gift eosinotaktisch wirkt. Weinberg und Séguin — ich folge hier der Darstellung von Dörr — sehen in dem beschriebenen Phänomen eine bloße Koinzidenz und stellen sich vor, daß das Antigen auf die (sensibilisierten) hämatopoetischen Organe (das Knochenmark) direkt reizend einwirkt. Es besteht nach den gleichen Autoren kein Parallelismus zwischen dem Grade der Bluteosinophilie und der Intensität der anaphylaktischen Symptome. Es können subcutane Reinjektionen von Antigen, die überhaupt keine Allgemeinerscheinungen auslösen, die Zahl der Eosinophilen ebenso erhöhen wie intraperitoneale, und umgekehrt rufen intravenöse Reinjektionen wohl schwersten Chok, aber meist keine Veränderungen im prozentualen Verhältnis der Eosinophilen hervor.

Wenn danach die Eosinophilie nicht ausreicht, um die anaphylaktische Natur einer Reaktion oder eines Krankheitsprozesses wahrscheinlich zu machen, so gilt das gleiche von der den anaphylaktischen Chok begleitenden Leukopenie und der auf dieselbe folgenden oft hochgradigen Leukocytose. Wenn, wie Dörr ausführt, auch Gay und Claypole angeben, daß spezifisch vorbehandelte Kaninchen auf Reinjektionen des betreffenden Antigens mit einer stärkeren und früher auftretenden Leukocytose reagieren, als normale, so kann man in diesem graduellen Unterschied kein anaphylaktisches Kriterium erblicken. Richet fand sogar, daß nach jeder intraperitoneal oder intravenös durch Protein ausgelöste

Leukocytose eine Art allgemeiner Immunität des Organismus zustande kommt, indem eine Wiederholung des Eingriffs zwischen dem 10. und 60. Tag nach der ersten Injektion keine Leukocytenschwankung erzeugt. Dabei schützte Natriumchlorid auch gegen Krepitin oder Pepton, woraus sich ergibt, daß hier der Reaktionsvorgang und nicht die eingespritzten Substanzen immunisatorisch wirkten. Der „spezifischen Hyperleukocytose" beim präparierten Kaninchen, sagt Dörr, „steht also eine unspezifische Leukocytenimmunität beim vorbehandelten Hund gegenüber".

Hieran anknüpfend sei bemerkt, daß nach Dörrs Darstellung auch die Erythrocyten (des Meerschweinchens) im anaphylaktischen Chok in Mitleidenschaft gezogen werden, und zwar im Sinne einer Verminderung ihrer Resistenz gegen hypotonische Kochsalzlösung. Dagegen sollen sie der Einwirkung von Saponin nach Kumagai besser widerstehen als normale Blutkörperchen.

Mit besonderem Interesse sind seitens verschiedener Autoren die Beziehungen zwischen Schleimhauterscheinungen bei Anaphylaxie und Serumkrankheit einerseits und Purpuraerkrankungen andererseits verfolgt.

Biedel und Kraus erwähnten zuerst die Tatsache, daß bei der Anaphylaxie des Hundes Symptome seitens des Magendarmkanals das Krankheitsbild beherrschen. Diese Tatsache fand ihre Bestätigung und Erweiterung durch die Entdeckung der Enteritis anaphylactica des Hundes durch Schittenhelm und Weichhardt. Außerdem konnten Schlecht und Weiland zeigen, daß die beim Meerschweinchen charakteristische Lungeneosinophilie beim Hunde in entsprechender Weise im Darm vorhanden ist.

Bei der röntgenologischen Betrachtung des Magens erfolgte im anaphylaktischen Tierexperiment unmittelbar nach der Reinjektion eine lebhafte Zunahme der peristaltischen Phänomene, die aber sehr rasch von einem Stadium gefolgt ist, das sich als vollständige Ruhigstellung des Magens mit Fehlen jeglicher Peristaltik bezeichnen läßt. Dieses Stadium, bei dem eine Erhöhung des Tonus des Magens vorliegt, hält bis zu einer Stunde an. Im Dünndarm fand sich im Anschluß an die Injektion eine außerordentlich lebhafte Zunahme sowohl der rhythmischen Segmentationen, als vor allem auch der Peristaltik, jedoch ohne vorzeitige Entleerung des Inhaltes in den Dickdarm. Die Phase enorm gesteigerter motorischer Erregung wird ziemlich rasch abgelöst von einem zweiten Stadium, das gekennzeichnet ist durch Ruhigstellung des Dünndarms in Contraction. Auch im Dickdarm erfolgt unmittelbar im Anschluß an die Reinjektion eine zunehmende motorische Erregung. Es treten unter stark vermehrter haustraler Segmentierung tiefe peristaltische Wellen auf, die analwärts gerichtet sind.

Wie bei den Atmungsorganen kommt es also im Magendarmkanal zunächst zu lebhafter Zunahme aller motorischen Erscheinungen, zuletzt zum Übergang in spastische Contraction bzw. Ruhigstellung.

Eine Beeinflussung der zeitlichen Darmpassage ist mit Ausnahme einer Verzögerung der Magenentleerung nicht beobachtet.

Glanzmann sieht die beim Menschen erhobenen Befunde als identisch mit den Beobachtungen von Schlecht und Weiland bei der Enteritis anaphylaktischer Tiere an, und zwar mit Anführung eines Falles von Henochscher Purpura von Rindfleisch:

29jähriger Beamter. Vor einem Jahre mit Magenschmerzen ohne Erbrechen erkrankt; einige Tage später Purpuraflecken an den Unterschenkeln und Fußgelenkschwellungen; nach 3 Wochen wieder gesund. Jetzt seit 10 Tagen wieder Leibschmerzen, seit 8 Tagen galliges Erbrechen; vor 7 Tagen Auftreten von Hautblutungen und Gelenkschmerzen.

Kräftig gebauter Mann in sehr elendem Allgemeinzustande, Temperatur normal; Puls klein und frequent (140). Handgelenke schmerzhaft, geschwollen; Purpuraflecken an den Unterschenkeln. Abdomen etwas aufgetrieben und diffus schmerzhaft. Keine deutlichen Darmsteifungen. Öfters Erbrechen. Im Urin etwas Eiweiß, kein Blut, reichlich Urobilin.

Röntgenologisch: Erweiterung und durch mindestens 3 Stunden persistierende Füllung des Duodenums; „auch die weitere Dünndarmpassage scheint an mehreren Stellen etwas gehemmt zu sein". Atropin wirkt günstig. Nach 10tägigem Wohlbefinden Rezidiv der Attacke. 2 Stühle gaben positive Guajakreaktion. Zeichen leichter hämorrhagischer Nephritis. Sonst jetzt dauerndes Wohlbefinden.

Ich muß es dahingestellt sein lassen, ob der Fall röntgenologisch gegenüber sonstigen nauseosen Zuständen etwas Charakteristisches bietet.

Weiterhin sind Widmers Beobachtungen über Darmerscheinungen bei der Serumkrankheit von Interesse, die dieser Autor an der Hand von 50 Fällen ermittelte. Widmer fand

1. einfache Enteritis (Diarrhöe) in 26 Fällen,
2. Enteritis mit Membranen im Stuhl,
   a) solche mit vielen eosinophilen Leukocyten in 7 Fällen,
   b) solche ohne eosinophile Leukocyten in 2 Fällen,
3. hämorrhagische Enteritis in 1 Fall.

Bei 9 Kindern zeigten sich während der Diarrhöen in einzelnen Stühlen fetzige, schleimige, mehr oder weniger zusammenhängende Membranen von weißlich-gelblicher Farbe und von ca. 1 bis 3 cm Größe, die bis zu einem gewissen Grade den Ausscheidungen der Colitis pseudomembranacea ähneln. Es fanden sich in ihnen im allgemeinen zahlreiche polymorphkernige Leukocyten und einzelne Epithelzellen. In 7 Fällen konnten mehr oder weniger zahlreiche eosinophile Leukocyten aufgefunden werden.

In einem Falle wurde das Auftreten von mehrtägigen schleimig-blutigen Diarrhöen beobachtet. Bei der mikroskopischen Untersuchung dieses Stuhles fanden sich viele Erythrocyten und neutrophile Leukocyten, aber keine eosinophilen Zellen. Offenbar bestand eine lokale Darmeosinophilie. Wahrscheinlich fand in einzelnen Fällen ein Auswandern der Eosinophilen ins Darmlumen nicht statt.

Die Mehrzahl der Diarrhöen dauerte 6 bis 20 Tage. Meist traten sie schon 2 bis 3 Tage vor dem Erscheinen der übrigen Symptome der Serumkrankheit ein. Sie hielten fast immer so lange an, bis die Serumkrankheit im allgemeinen abklang. In einer Anzahl von Fällen überdauerten die Diarrhöen die anderen Symptome um einige Tage. Ziemlich selten beobach-

tete er das gleichsam schubweise Auftreten der Diarrhöen, vergleichbar den Rezidiven der Serumkrankheit.

Diarrhöen und Fieber können in einzelnen Fällen die einzigen Symptome der Serumkrankheit neben den Drüsenschwellungen darstellen. Im peripheren Blute wurde nie eine Eosinophilie gefunden, auch dann nicht, wenn in den Stuhlmembranen viele Eosinophile vorhanden waren. Widmer schließt: So besteht also ein gewisser Zusammenhang zwischen Anaphylaxie resp. anaphylaktischer Enteritis des Hundes und der Serumkrankheit, der sich vor allem in dieser Stuhleosinophilie manifestiert.

Ich gebe diesen Beobachtungen Widmers ausführlicher Raum, weil sie für die Zukunft bei der Beobachtung insbesondere der Henochschen Purpura berücksichtigt werden müssen.

Es ist klar, daß die Glanzmannsche Gruppierung in der nächsten Zeit den Gegenstand der Diskussion bilden wird, insbesondere die von ihm in den Vordergrund gestellte Beziehung zur Anaphylaxie. Ich führe daher noch die Bemerkungen Bessaus an. Dieser Autor bestreitet, daß die Rolle anaphylaktischer Giftwirkung bei infektiösen Prozessen von besonderer Bedeutung ist. „Gesetzmäßig treten anaphylaktische Giftwirkungen z. B. bei den Masern auf. Bei der Mehrzahl der Infektionen sind sie, wie ich aus eigenen Versuchen und den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen schließen kann, in geringerem Grade oder gar nicht, nur in Ausnahmefällen in höherem Maße beteiligt." Er führt die Meningokokkeninfektion auf, die nach dem bisher vorliegenden Material keine anaphylaktischen Giftwirkungen verursacht, tatsächlich aber häufig schwerste Purpura hervorruft, des weiteren die Ruhrinfektionen des Säuglings, die endotoxischer Natur sind, aber auffallend oft mit ausgedehntester Purpura einhergehen. Bessau weist auf die Schwierigkeit der Differenzierung bakterieller Giftwirkung hin, deren Natur er nach dem durch sie erzeugten Reaktionszustand des Organismus bemißt. Er unterscheidet:

1. das echte Toxin: Der Reaktionszustand des Organismus ist die antitoxische Immunität;
2. das Endotoxin: Der Reaktionszustand des Organismus ist die endotoxinabbauende Immunität, und
3. das anaphylaktische Gift: Der Reaktionszustand des Organismus ist die Giftantianaphylaxie.

Besonders eingehend sind die Verhältnisse der Masern-Antianaphylaxie von Bessau, Schwenke und Pringsheim studiert. Nachdem tierexperimentell festgestellt war, das ein gegen zwei Antigene sensibilisiertes Tier durch Reinjektion eines Antigens seine Überempfindlichkeit gegen beide Antigene der Vorbehandlung in annähernd gleich starker Weise einbüßt, scheint der Auffassung nichts im Wege zu stehen, daß es sich bei der während der Masern zu beobachtenden Aufhebung verschiedener vorher bestehender Überempfindlichkeitszustände, um eine Antianaphylaxie handelt. Bei den Masern kommen folgende Tatsachen in Betracht: das Erlöschen der lokalen Tuberkulin-Empfindlichkeit, die Abschwächung der Serum-Überempfindlichkeit und die Herabsetzung der Vaccine-Empfindlichkeit. Nach den Autoren werden dagegen Toxin- und Endotoxinreak-

tion durch die Masern nicht beeinflußt. Geprüft wurden diese Verhältnisse mit Diphtherietoxin und Typhusendotoxin. „Nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse," führen Bessau, Schwenke und Pringsheim aus, „würden wir die Masern-Antianaphylaxie im wesentlichen als Gift-Antianaphylaxie zu betrachten haben. Die Gift-Antianaphylaxie erstreckt sich natürlich auf alle Überempfindlichkeitsformen, gleichviel welcher Genesen. Für diese ist nur maßgebend die Tatsache, daß es zur Bildung von anaphylaktischem Gifte kommt." Wenn nun eine Reihe von Autoren angibt, daß die lokale Tuberkulinreaktion auch auf andere Infekte abgeschwächt wird, z. B. Pneumonie, Scharlach, Typhus, so sind diese Angaben nach den genannten Autoren größtenteils auf Nichtberücksichtigung einer Fehlerquelle zurückzuführen, nämlich auf die Tatsache, daß viele Menschen nicht oder schwach auf die erste lokale Tuberkulinprobe reagieren, dagegen stark auf die zweite. Die Autoren selbst verneinen bei Ruhr und anderen mit hohem Fieber einhergehenden Infektionszuständen die Beeinflussung einer bestehenden Tuberkulin- bzw. Serum-Überempfindlichkeit. Allerdings wollen sie nicht behaupten, daß anaphylaktisches Gift an der allgemeinen Vergiftung nur der Masern beteiligt sei. Schon Pirquet vermutete, daß Vaccine und Variola sich entsprechend verhalten würden.

Bessaus Behauptung gegenüber, daß die Meningokokkeninfektion keine anaphylaktische Giftwirkung verursacht, stellt sich Glanzmann auf den Standpunkt, daß die Vorbedingungen zur Anaphylaxie gerade bei dieser Krankheit vorliegen: die schönen histologischen Bilder von Pick zeigen, daß gerade in den Purpuraflecken bei Meningokokkensepsis in den Arteriolen, Capillaren und kleinen Venen außerordentlich zahlreiche Meningokokken liegen, zum Teil bereits von polynucleären Leukocyten phagocytiert. Nach Friedberger und Nathan sind die Bedingungen zur Anaphylatoxinbildung besonders günstig, wenn sich, wie hier, eine große Zahl von Erregern in frischen Körperflüssigkeiten befindet. Man ersieht hieraus, daß Glanzmann den Friedbergerschen Vorstellungen in weitgehendster Weise folgt. Bei dem Paradigma der Serumkrankheit ist die Purpura Teilerscheinung eines allergischen Allgemeinzustandes. Bei der Meningitis ist sozusagen jeder Purpurafleck ein lokaler Anaphylaxieherd. Man müßte demnach zwei pathogenetisch verschiedene anaphylaktoide Purpuraformen annehmen, die eine aus allgemeiner, die andere aus lokaler Ursache. Hier gelangt die Diskussion wie man sieht, auf einen toten Punkt, und zwar deshalb, weil die Frage, bis zu welchen Grenzen Symptome der Infektionskrankheiten allgemein als anaphylaktoide gedeutet werden dürfen oder nicht, als nicht genügend geklärt gelten muß.

Von beiden Parteien wird nicht bestritten, daß bei der chronischen Tuberkulose Anaphylatoxinwirkungen gelegentlich in stärkerem Maße Geltung haben können.

## „Orthostatische" Fälle.

Eine besondere Besprechung erfordert der Ausdruck orthostatische Purpura. Es unterliegt keinem Zweifel, daß viele Fälle von athrombo-

penischer Purpura allgemein rezidivieren, wenn die Patienten aufstehen. Die in der deutschen Literatur unter dem Namen orthostatischer Purpura beschriebenen Fälle zeichnen sich durch besondere Ausgesprochenheit bzw. Eigenart des Armstauungsphänomens aus. Ein besonders prägnanter Fall ist von mir beschrieben worden. Es handelt sich um den Krankheitsfall einer 21jährigen, väterlicherseits mit Lungenleiden belasteten Arbeiterin, die angeblich im Anschluß an eine Erkältung zunächst mit Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen im Bereiche beider Beine erkrankte. Am nächsten Tage stellten sich Hauthämorrhagien ebenfalls im Bereiche der Unterextremitäten ein. Der Verlauf war nur anfangs leicht febril, vom 5. Krankheitstage ab lag die Temperaturkurve nahezu vollständig normal. Die Krankheit verlief in Schüben, deren charakterisches Merkmal ihre Abhängigkeit von der aufrechten Körperhaltung war. Die Blutuntersuchung ergab die Charakteristika der anaphylaktoiden Purpura: normale Blutungszeit, normale Blutgerinnungszeit, reichliche Anwesenheit von Plättchen. Wiederholt kam Nasenbluten zur Beobachtung, auch mehrfaches Erbrechen. Nach nicht ganz 2 Monaten trat völlige Genesung ein, die eine Bestätigung in der Nachuntersuchung nach 4 Monaten und 3 Wochen erfuhr. Die bei dieser Gelegenheit hergestellte Röntgenaufnahme zeitigte offenbar auf Tuberkulose beruhende Verschattungen im Bereiche des rechten Lungenhilus und des rechten Oberlappens. Daß nach Ablauf dieser Erkrankung keine Neigung zu hämorrhagischer Diathese mehr bestand, beweist außer der Tatsache des Freiseins von Erscheinungen, die 9 Monate nach der Entlassung erfolgende normale Entbindung der Patientin. Der Fall steht nosologisch etwa zwischen der Peliosis rheumatica (Schoenlein) und der Purpura abdominalis (Henoch). Was den orthostatischen Charakter der Hautpurpura in dem beschriebenen Falle betrifft, so wurde dreimal nach Aufstehen das Neuauftreten der Blutflecke beobachtet, beim ersten Male verbunden mit erneuten Gelenkschmerzen. Einstündiges Strammstehen genügte, um das Phänomen auftreten zu lassen. Der Armstauungsversuch, der allerdings zu einem Zeitpunkte unternommen wurde, in dem die Krankheit ihren Höhepunkt überschritten hatte, zeitigte ein eigenartiges Resultat. Es trat im Stauungsgebiet eine diffuse Rötung besonders an der der Binde peripherwärts benachbarten Partie auf, darin nur ganz vereinzelte kleinste Flohstichblutungen makroskopisch erkennbar. Die Rötung verschwand auf Druck nicht und bekam im Laufe der nächsten Tage milchkaffeefarbenes Aussehen. Es handelte sich demnach um ein hämorrhagisches Pseudoerythem, offenbar hervorgerufen durch feinste Blutungen. Der Autor zog auf Grund der Gesamtbeobachtung den Schluß, daß die pathogenetische Ursache der Blutungen in einer Blutgefäßschädigung lag, die durch die Irresistenz der Gefäße gegen natürliche und künstliche Stauung eine besondere Note erhalten hat. Während zur Zeit der Stauung im wesentlichen capillare Gefäßabschnitte als betroffen anzusehen waren, unterlagen auf der Höhe der Erkrankung wohl auch etwas größere Gefäßkaliber der Schädigung. Es addierten sich offenbar zwei Faktoren: einmal die Gefäßschädigung, die für die anaphylaktoide Purpura als charakteristisch angenommen wird,

und zweitens die Empfindlichkeit der Blutgefäße gegen Stauung, die, beurteilt nach der Häufigkeit des Vorkommens vom Rumpel-Leedeschen Phänomen, der Tuberkulose bekanntlich zukommt. Gegen direktes Trauma, z. B. Hammerschlag auf die Haut des Brustbeins der Patientin, erwiesen sich die Gefäße nicht als empfindlich, wie dies in charakteristischer Weise beim Morbus Werlhof beobachtet wird.

Aus der älteren Literatur ist zu erwähnen, daß Scheby-Buch für 6 Fälle seiner Sammlung im Kapitel Purpura haemorrhagica mit Gelenkaffektionen auf das orthostatische Verhalten aufmerksam macht. Diese Fälle würde man heutzutage zur Purpura abdominalis Henoch rechnen. Bemerkenswert sind außerdem 2 Fälle von Scheby-Buch, in denen von orthostatisch auftretender Urticaria die Rede ist, einer Eigentümlichkeit, die der Urticaria bekanntlich sonst fehlt. Der erste Fall gehört nach diesem Autor zur Purpura haemorrhagica mit Gelenkaffektionen; im zweiten allerdings nicht genügend eingehend beschriebenen, soll die Purpura haemorrhagica ohne Gelenkaffektionen vorgelegen haben.

In der neueren Literatur behandelt Max Wolf in einer Arbeit aus dem Jahre 1908 orthostatische Symptome bei Purpura mit Tuberkulose hereditär belasteter Kinder. Die Beobachtungen betreffen 3 Kinder: einen 9jährigen Knaben, ein 12jähriges Mädchen und einen 11jährigen Knaben. In allen 3 Fällen handelt es sich klinisch um Henochsche Purpura abdominalis. Feststellungen über Plättchen, Blutgerinnungszeit und Blutungszeit fehlen allerdings. Hereditäre Belastung liegt in jedem der 3 Fälle vor. In 2 der Fälle konnten keine einwandfrei für Tuberkulose verdächtigen Symptome nachgewiesen werden. Im Falle des 12jährigen Mädchens traten nach 5 mg Tuberkulol-Merck lokale und Allgemeinerscheinungen auf. Rechts hinten in der Fossa supraspinata wurden Schallverkürzung und verlängertes Exspirium nachgewiesen. Keine Tuberkelbacillen im schleimig-eitrigen Auswurf. Der Verlauf der Krankheit ist in allen 3 Fällen durch das Neuauftreten von Purpuraerscheinungnen nach Aufstehen gekennzeichnet. Im letzten der 3 Fälle wurde bei einer Blutentnahme die Einstichstelle der Vena mediana cubiti mit einer zu fest gewickelten Binde statt eines Pflasters gedeckt. Am nächsten Morgen besteht „bis zur oberen Verbandgrenze dichte Purpura an der Streckseite des Unterarms und des Handrückens. Die Hand ist rechtwinklig im Wurzelgelenk fixiert, die Finger gestreckt. Die Beugeseite des Unterarmes ist in ihrem unteren Drittel von einer undeutlich fluktuierenden, diffusen Schwellung eingenommen".

Wolf gelangt zu der Ansicht, daß es sich bei diesen Erkrankungen um eine Insuffizienz der kleinsten Gefäße dem Blutdruck gegenüber handeln muß, deren Ursache er mit der hereditär-tuberkulösen Konstitution der Patienten in Beziehung bringt. Er stützt sich auf die Analogie mit der orthostatischen Eiweißausscheidung aus der Niere, die ein französischer Forscher für ein prätuberkulöses Symptom erklärt, eine Anschauung, die auch in Deutschland Anhänger gefunden hat.

Wolf erinnert weiterhin an die Beziehungen zwischen Purpura und Erythema nodosum und letzterer Affektion und Tuberkulose. Hil-

debrandt (zit. nach Wolf) will in einem Falle von Erythema nodosum Tuberkelbacillen nachgewiesen haben.

Weiter ist der Fall Goßners anzuführen, der bei einem an einseitiger Genitaltuberkulose leidenden Grenadier orthostatisch auftretende Purpura sah, die nach der Kastration verschwand. Der erste Purpuraausschlag entwickelte sich unter Diarrhöen und Schmerzen im Grundgelenk der rechten großen Zehe.

Von besonderem Interesse ist eine Beobachtung von Mosny und Harvier. Die Autoren injizierten bei Purpura rheumatica im Falle einer beginnenden Tuberkulose Tuberkulin und sahen auf jede Injektion einen Purpuraausbruch folgen. Hutinel, der auf diese Beobachtung zu sprechen kommt, meint, daß eine gewisse Zahl von Pseudorheumatismen mit Purpura als tuberkulöser Pseudorheumatismus anzusprechen ist.

Weiter sind von Interesse Beobachtungen Grenets, die Lumbalpunktionen berücksichtigen. Er fand bei Tuberkulose mit Purpura von orthostatischem Charakter vermehrten Eiweißgehalt des Lumbalpunktats, sowie Lymphocytose desselben. Diese Beobachtungen korrespondieren mit der Annahme anderer französischer Forscher (Couty, Faisans), die für das Zustandekommen der Purpura dem Zentralnervensystem (Sympathicus, Rückenmark) eine vermittelnde Rolle eingeräumt wissen wollen. Man könnte annehmen, daß es sich bei der orthostatischen Purpura tuberkulös Belasteter um eine Manifestation einer latenten, scheinbar inaktiven Tuberkulose handelt. Es ist hierbei jedoch zu bedenken, daß die Beobachtung von Mosny und Harvier vereinzelt dasteht, und daß in einem Falle von Wolf Tuberkulolinjektionen keinen Purpuraausbruch hervorriefen. Man kommt dann auf die oben erwähnte Überlegung zurück, daß ein Akzidenz unbekannter, also infektiöser oder allgemeiner gesagt anaphylaktoider Natur Purpura herbeiführt, während eine latente Tuberkulose die Symptomatologie der Erkrankung in bestimmter Weise modifiziert. Schließlich darf nicht unerwähnt bleiben, daß auch von Fällen von Morbus Werlhof angegeben wird, daß sie infolge Aufstehens rezidivieren können.

## Die Frage der Purpura fulminans.

Während man in der Regel schon auf Grund der klinischen Manifestationen in der Lage ist, zu entscheiden, ob eine Purpuraaffektion dem thrombopenischen oder athrombopenischen Typus angehört, ist dies bei der Purpura fulminans (Henoch) nicht ohne weiteres der Fall. Als Henoch das Krankheitsbild beschrieb, hatte er jedenfalls ein Ereignis im Auge, dem er eine selbständige Stellung zuweisen zu müssen glaubte. Die Zahl der Fälle, die nach modernen Gesichtspunkten untersucht wurden, ist klein. Trotzdem lohnt es sich, der nosologischen Stellung der P. fulminans etwas näher zu treten. In dem einzigen Falle, den Glanzmann beschreibt, handelt es sich um eine Meningokokkenmeningitis, bei der die Purpura sekundär auftrat. Der Kranke, ein $2^1/_4$jähriges Kind, war am 22. VIII. 1915 mit Fieber und Durchfällen, letztere mit reichlichen Beimengungen von Blut und gelblichen, eiweißartigen Massen, erkrankt. Bei der Aufnahme in die Kinderklinik der Charité, 3 Tage später, fanden sich

bei dem grazilen, etwas abgemagerten Jungen mit Zeichen von Rhachitis zunächst keine charakteristischen Befunde, abgesehen von fieberhaftem Allgemeinzustand. Es bestand keine Nackensteifigkeit. 4 Tage nach Beginn der Erkrankung waren früh Gesicht, Ohren, ein Arm mit Hautblutungen bis Zehnpfennigstückgröße übersät, auch in den Conjunctiven der Bulbi bestanden kleine Hämorrhagien. Weiterhin traten Blutungen an den Ober- und Unterschenkeln auf, eine rechtsseitige Facialisparese, konjugierte Deviation der Bulbi nach links, zunehmende Cyanose, untastbarer Puls, kalte Extremitäten, Exitus. Der Blutbefund ergab leichte Herabsetzung der Erythrocyten und des Hämoglobingehaltes, Leukocyten 36000, Plättchen 136816. Die mikroskopische Besichtigung des Blutbildes ergab Verschiebung des Blutbildes nach links im Arnethschen Sinne, keine Eosinophilen und Mastzellen. Die Neutrophilen zeigten in einem sehr großen Prozentsatz vakuoläre Degeneration. Die Gesamtprozentzahl der Neutrophilen war 82, der Lymphocyten 12, der Monocyten 6.

Als bemerkenswert sei die vakuoläre Degeneration der Leukocyten hervorgehoben, die sich ebenfalls in einem von Umber veröffentlichten Meningitisfalle fand, der infolge seiner Hautblutungen bei fehlender Nackensteifigkeit zu Fleckfieberverdacht Anlaß gegeben hatte. In dem von mir erhobenen Blutbefunde war auch hier die vakuoläre Degeneration der Leukocyten, die kein häufiges Ereignis ist, auffallend. Ich fand sie später auch in einem Falle von Endokarditis mit Purpura.

Betrachtet man den Glanzmannschen Fall unter Berücksichtigung der ursprünglichen Henochschen Angaben, so kann man sich des Gedankens nicht erwehren, daß dieser Fall als „fulminans“ in Rücksicht auf den Verlauf der Meningokokkensepsis wohl bezeichnet werden kann, nicht aber wegen des Verlaufs der Purpura, die an sich wohl nicht zur Todesursache wurde.

Ich würde mich nicht für berechtigt halten, auf Grund dieses Falles die Purpura fulminans der anaphylaktoiden Gruppe zuzuweisen, wenn sich nicht in der Literatur ein weiterer eingehend beobachteter Fall vorfände, der auf der Soltmannschen Abteilung beobachtet und von Risel beschrieben wurde. Der fast fieberfrei verlaufende Fall betrifft einen Knaben von 3 Jahren und 10 Monaten am 16. Tage nach Scharlach. Beginn mit Nasenbluten und Hauthämorrhagien, die ziemlich symmetrisch zuerst an den Extremitäten, dann am Rücken auftraten. Die Mutter suchte den Arzt mit dem Kinde auf, obwohl der Junge ganz munter spielte. Die Hauthämorrhagien lokalisieren sich fast ausschließlich auf die Rückseite des Körpers, gewinnen sehr schnell eine kolossale Ausdehnung, lassen aber die distalen Teile der Finger und Zehen frei. Zu makroskopisch sichtbarer Blasenbildung kommt es nur an der einen Zehe. Ohne daß Blutungen aus Nase, Mund, Darm- und Urogenitalapparat aufgetreten waren — nur kurz vor dem Tode traten auch Blutungen unter der Schleimhaut des Mundes auf —, erfolgte der Tod 48 Stunden nach dem ersten Auftreten der Hämorrhagien. Die eine halbe Stunde vor dem Tode festgestellte Temperatur betrug 35°, die Höchsttemperatur am Abend vorher war 38,4°.

Sektion und bakteriologische Untersuchung ergaben keine ätiologischen Momente. Das Resultat der Blutuntersuchung ist folgendes: Rote 5,18 Millionen, weiße 38120, Polynucleäre 83,3 Proz., Lymphocyten 10,4, Monocyten 2,1, Eosinophile 0, Basophile 2,1, Myelocyten 2,1. Der zur Blutuntersuchung notwendige Ohrläppchenschnitt blutete nicht abnorm. Über die Blutplättchen wird folgendes gesagt: Sie sind ziemlich gleichmäßig groß, einzeln liegend, und nicht wesentlich vermehrt.

Zweifellos ist durch den Fall Risels der Beweis erbracht, daß man die Purpura fulminans dem athrombopenischen Symptomenkomplex unterordnen kann. Damit ist aber die nosologische Stellung der P. fulminans noch nicht genügend geklärt. In seinem Lehrbuche gibt Henoch an, daß sich der erste der von ihm wiedergegebenen Fälle 2 Tage nach der vollständigen Krise einer Pneumonie entwickelte, der zweite $1^1/_2$ Wochen nach einem ganz leichten Scharlach. Für 2 andere Fälle fehlte jeder ätiologische Anhalt. Risels Fall entwickelte sich am 16. Tag nach Scharlach. Hämorrhagische Diathesen in Form von Purpura als Nachkrankheit nach Scharlach in nicht fulminanter Form sind im übrigen bekannt. Sie entwickeln sich nach Henoch in der 2. bis 4. Woche nach der Eruption, ohne daß der bisherige Krankheitsverlauf wesentlich von der Norm Abweichendes geboten hätte. Abgesehen von einem Fall von P. fulminans war der Ausgang stets glücklich.

Schwierig wird die Einordnung der P. fulminans weiter dadurch, daß Hutinel sie unter „Purpuras infectieux suraigus et foudroyants" aufführt, als Teil der „Purpuras infectieux" (mit den Blutcharakteren der P. haemorrhagica!).

Man muß also den Schluß machen, daß heute noch die Purpura fulminans ätiologisch scheinbar different bedingte Krankheitszustände umfaßt, die außerdem im Blutverhalten verschiedenen, thrombopenischen wie athrombopenischen Charakter aufweisen können. Es wird wohl der ätiologischen Forschung vorbehalten bleiben, hier Licht zu schaffen. Bis dahin bleibt die P. fulminans Symptomenkomplex und Problem!

## Morbus Werlhof.

Die lateinische Originalkrankengeschichte des „Morbus maculosus haemorrhagicus" in Werlhofs „Excerpta e commercio Norico", 1731 bis 1745, lautet mit nebensächlichen Auslassungen übersetzt wie folgt:

Ein erwachsenes, kräftiges Mädchen bekam, ohne vorhergegangene ersichtliche Ursache, neulich gegen die Zeit der Menstruation plötzlich ungeheures Nasenbluten. Es floß helles, aber übelriechendes Blut zugleich mit blutigem Speichel von dickem, sehr schwarzem Blut. Dazu kamen sogleich am Hals und an den Armen Flecken, teils schwarz, teils veilchenblau oder purpurrot, wie man sie oft bei malignen Blattern sieht. Der rasche Verfall der Kräfte und die mir recht bekannte Art dieser seltenen Fleckenkrankheit mit Blutungen, über die bei den medizinischen Schriftstellern wenig verhandelt wird, verboten eine Venaesectio. ... Die zweifache Blutung durch die Nase und den Speichel dauerte ununterbrochen fort. Die Ohnmachten und das Erkalten der Extremitäten, verbunden mit schwachem und sehr schnellem Pulsschlag, verlangten ein wirksameres Ein-

greifen, als auch die Zahl der Flecken sich vermehrte und die ganze Umgebung beider Augen, des Nasenrückens und die Haut um Mund und Kinn mit einer lividschwärzlichen Färbung, wie infolge eines Stoßes, überzogen waren . . .

Das Nasenbluten kam an diesem Tag allmählich zum Stehen, der Speichelfluß nahm ab und hörte am folgenden Tage auf, Ohnmachten kamen nicht wieder. Die Flecken, zugleich mit der Blässe des Gesichts, nahmen täglich mehr eine rötliche, dann eine blasse Farbe an und verschwanden am 7. Tag, an dem auch der Puls seine natürliche Bewegungsweise wieder gefunden hatte; die Kräfte stellten sich ungefähr in gleichem Schritt mit der Gesundheit vollständig wieder her, wenn auch die Menstruation nicht zur regelmäßigen Zeit kam, was bei Blutungen nicht ungewöhnlich ist.

Der Ur-Werlhof stellt also, wie man sieht, ein akutes Ereignis dar.

Von George Minot wird der Morbus maculosus Werlhofii, die Purpura haemorrhagica, folgendermaßen definiert:

Es handelt sich um einen Zustand, der in der schwereren Form charakterisiert wird: durch Schleimhautblutungen, Petechien oder Ekchymosen der Haut, eine stark reduzierte Plättchenzahl (Denys), eine sehr verlängerte Blutungszeit und eine Irretraktilität des Blutgerinnsels. Die Blutgerinnungszeit ist normal oder nur wenig abweichend.

In der milderen Form treten Ekchymosen nur infolge Trauma auf, oder starke Blutungen infolge einer lokalen Ursache; dagegen sind die anderen eben erwähnten Charakteristica zwar vorhanden, aber nicht so stark ausgebildet.

Ich füge die charakteristischen Eigenschaften des Blutes in der Form, in der Hayem sie mitteilt, hinzu:

1. Abwesenheit von bemerkenswerten anatomischen Veränderungen der roten Blutkörperchen.

2. Die beträchtliche Verminderung der Plättchenzahl; diejenigen, die vorhanden sind, zeigen oft abnorme Größe.

3. Fehlen von konstanten Veränderungen der weißen Blutkörperchen.

4. Normale Gerinnbarkeit des Blutes.

5. Fehlen der Abscheidung von Serum, eine Eigenschaft, die darauf beruht, daß das Blutgerinnsel die normale Fähigkeit, sich zu retrahieren, verloren hat.

Über den näheren Verlauf der Krankheit und ihre nosologische Stellung gebe ich zunächst E. Frank das Wort, dem wir eine Anzahl ausführlicher Aufsätze verdanken, die für die nächste Zeit mit die Grundlage für die zu erwartende Diskussion bilden werden. Die „essentielle Thrombopenie“ verläuft in mehrwöchigen Attacken, die durch lange Zwischenräume scheinbar völliger Gesundheit getrennt sind, oder in einer mehr kontinuierlichen Form mit dauernder Neigung zu Blutungen, die sich nur zeitweise verstärkt.

Epistaxis, Blutungen aus dem Zahnfleisch und aus Lippenrhagaden sind gewöhnlich von Anfang an vorhanden. Bei weiblichen Kranken können starke und langdauernde Menorrhagien in den Vordergrund treten. Ferner sind nicht selten Blutungen aus dem Magendarmkanal und Hämaturien. Bei Blutungen in das cutane und subcutane Gewebe kommt es zum Purpuraexanthem. Die Blutungsperioden können zum Teil mit leichten, seltener auch mit höheren Temperatursteigerungen einhergehen;

in der Regel fehlen sie. Während die Purpura haemorrhagica im allgemeinen in der Literatur als eine erworbene transitorische Krankheit bezeichnet wird, kann sie nach Frank von einem bestimmten Zeitpunkte ab den Befallenen, wie etwa ein Diabetes melitus, durch sein ganzes ferneres Leben begleiten, nicht selten diesem Leben schließlich das Ziel setzend.

Dènys, Hayem, Bensaude und Rivet haben die chronische Form der Purpura haemorrhagica eingehend gewürdigt. E. Frank fügt 3 Krankengeschichten an, bei denen die ersten Symptome im 12. Lebensjahr auftraten. Auf Grund seiner Untersuchungen kommt Frank zu der Überzeugung, daß „4 Verlaufstypen des idiopathischen Morbus Werlhof zu unterscheiden sind“:

1. Die intermittierende Thrombopenie. Das Blutbild ist normal, die Plättchen fehlen nur zur Zeit der meist mehrere Wochen dauernden Blutungsattacken, im Intervall steigen sie wieder erheblich an.

2. Die kontinuierliche Thrombopenie. Die Plättchen sind dauernd höchst spärlich, meist in Form einiger Riesenexemplare im Blute vertreten. Dementsprechend findet man eine dauernde Neigung zu Hämorrhagien, die sich, auch wenn spontane Blutungen eine Zeitlang fehlen, bei Anlegung der Stauungsbinde oder Prüfung der Blutungsdauer jederzeit demonstrieren läßt. Das Blutbild zeigt meist den Charakter der Chloroanämie. Die Zahl der Leukocyten pflegt normal zu sein, die Lymphocyten können bereits eine leichtere Tendenz zur Vermehrung zeigen.

Bei diesen beiden Formen handelt es sich nach Frank um eine isolierte Schädigung der Megakaryocyten resp. der Plättchen. Entweder ist die Zahl der Riesenzellen im Marke temporär oder dauernd stark herabgesetzt, oder aber es unterbleibt die Abschnürung der Protoplasmasegmente und Pseudopodien, die als Plättchen ins Blut übertreten.

3. Die kontinuierliche Thrombopenie läuft nach längerer Zeit in das Bild der aplastischen Anämie aus. Im Blute fehlen dann nicht mehr nur die Plättchen, sondern auch die polynucleären und eosinophilen Zellen schwinden immer mehr. Das Mark ist bei der Autopsie Fettmark mit fehlenden Megakaryocyten und Granulocyten und Vermehrung der kleinen Lymphocyten.

4. Die Krankheit verläuft ohne Vorstadium von Anfang an als aplastische Anämie. Alle farblosen Elemente außer den Lymphocyten schwinden aus dem Blute, zu allererst die Plättchen, aber nur wenig nachzeitig die Leukocyten.

Frank schlägt vor, den Ausdruck aplastische Anämie durch „hämorrhagische Aleukie“ zu ersetzen. Er definiert sie als eine primäre Leukomyelotoxikose mit sekundärer, teils posthämorrhagischer, teils myelophthisischer Anämie. Frank sieht in ihr eine wohlumschriebene Krankheit. Sie ist nach ihm nicht Abart beliebiger sekundärer Anämie oder der Biermer-Ehrlichschen perniziösen Anämie. Er ist der Ansicht, daß eine posthämorrhagische Anämie beliebiger Ätiologie niemals zur Aleukie führt. Starke Blutverluste, die als Ursache einer Markerschöpfung gedeutet sind, werden von ihm als Symptome einer bereits bestehenden Aleukie infolge Plättchenmangels aufgefaßt. Auf den pathogenetischen Zusammen-

hang zwischen Plättchenmangel und Blutungen wird besonders eingegangen werden.

Frank sucht nun die Wurzel der konstitutionellen Purpura oder „Pseudohämophilie" im Knochenmark und zwar in der mangelnden Produktion von Plättchen. Er bezeichnet daher die Krankheit, gleichviel ob sie intermittierend oder kontinuierlich auftritt, als „Blutplättchenmangelkrankheit", essentielle Thrombopenie.

Auf einem ähnlichen Boden bezüglich der Stellung des Morbus Werlhof steht E. Glanzmann. Er nimmt ebenfalls an, daß es sich beim idiopathischen Werlhof wahrscheinlich um einen primären Schwund der Megakaryocyten handelt, dem sich ein Granulocyten- und schließlich ein Erythrocytenschwund unter dem Bilde einer aplastischen Anämie anschließen kann.

Im Gegensatz zu diesen Autoren glaubte Hayem einen Untergang der Plättchen infolge Agglutination im peripheren Blute annehmen zu müssen, und zwar im Hinblicke auf Erscheinungen von hämorrhagischer Diathese, die man bei Hunden beobachtet hatte, denen Rinderserum intravenös injiziert wurde. Hayem führte das entstandene Krankheitsbild auf eine agglutinierende Wirkung des Rinderserums auf die Plättchen zurück. Gelegentlich der Besprechung eines Falles von Variole hémorrhagique primitive stellt er seine Theorie in Gegensatz zu derjenigen Weigerts, der eine mikrobische Embolie annahm. „Die Gegenwart von Mikroben selbst in reicher Menge im Bereiche der hämorrhagischen Herde zeigt nicht zwingend an, daß diese Herde Folgen von Mikrobenembolien sind. Die im Blute vorhandenen Mikroben können im Bereiche dieser Herde angehalten sein und sich wie in einem locus minoris resistentiae vermehren."

Zu einer noch anderen Auffassung gelangt neuerdings Paul Kaznelson. Dieser Autor nimmt an, daß die essentielle Thrombopenie durch abnorm starke Einschmelzung der Blutplättchen (Thrombolyse) in der Milz bedingt ist. Er sagt: „Für die Erklärung der Thrombopenie gibt es nur zwei Möglichkeiten. Entweder es werden zu wenig Blutplättchen gebildet, oder es werden zu viele zerstört, letzteres sei es

a) infolge einer fehlerhaften Anlage oder

b) durch eine schädigende Noxe."

Er glaubt nicht, daß zu wenig Bluttplättchen gebildet werden. Hiergegen spricht nach seiner Ansicht das Vorherrschen der Riesenformen unter den wenigen vorhandenen Blutplättchen, die man bei der essentiellen Thrombopenie findet, da diese großen Thrombocyten meist nur bei stärkerer Vermehrung der Blutplättchen, z. B. nach Blutungen gefunden werden, also bei besonders gesteigerter Regeneration. Ich kann diese Auffassung insofern bestätigen, als ich in einem Falle von perniziöser Anämie mit ausgesprochen regenerativen Blutsymptomen besonders zahlreiche und schön ausgebildete Formen von Riesenblutplättchen fand. Gegen die Annahme einer fehlerhaften Anlage der Plättchen spricht der Befund Fonios, wonach die wenigen vorhandenen Blutplättchen einer Purpura idiopathica ganz normale Funktionsfähigkeit besitzen.

So bleibt ihm als wahrscheinlichste Erklärung eine abnorm starke Thrombolyse. Er glaubt nicht, daß diese im Blut stattfindet. Das Serum seiner Kranken zeigte keine lösenden Eigenschaften gegenüber den Plättchen eines Gesunden, und die Agglutination von Blutplättchen durch das Serum der Kranken war nicht stärker als durch ein anderes Normalserum. Er kommt zu dem Schluß, daß es die Milz ist, die analog ihrer hämolytischen Funktion eine thrombolytische Funktion ausübt, dementsprechend er seine Fälle als splenogene thrombolytische Purpura ansieht. In dem Falle einer Frau, die schon seit 10 Jahren an schweren Blutungen litt, wurde die Milz exstirpiert. Der unmittelbare Erfolg dieser Operation war überraschend günstig. Die Zahl der Thrombocyten vermehrte sich mit einem Schlage von 300 auf über $^1/_2$ Million im Kubikmillimeter, und der Blutkuchen gewann die früher nicht vorhandene Fähigkeit wieder, sich genügend stark zu contrahieren. Parallel mit diesen beiden Erscheinungen verschwand die hämorrhagische Diathese vollständig. Weitere Einzelheiten werden im Kapitel über Therapie angeführt.

Was das Blutverhalten der idiopathischen Purpura haemorrhagica betrifft, so beschäftigt sich besonders Minot mit der Frage des Verhaltens der Erythrocyten mit Substantia granulo-filamentosa. Diese „reticulated red blood cells“, wie sie die Amerikaner nennen, werden bekanntlich mit Hilfe der Vitalfärbung zur Darstellung gebracht. Sie sind ein normaler Bestandteil des Blutes, nach Minot übersteigen sie beim Gesunden nicht 1 Proz. der roten Zellen, nach anderen Angaben sind es weniger. Ihre Bedeutung liegt darin, daß man in ihnen die Jugendform der roten Blutscheiben erblickt und aus der Prozentzahl ihres Vorhandenseins Schlüsse auf die Form der Regeneration des roten Blutes macht. Minot fand in einem besonders hierauf von ihm beobachteten Falle dauernd hohe Zahlen. Er beobachtete bis 19 Proz. Kurz nach einer Transfusion fand er ein Absinken dieser Zellen, dem einige Tage später ein Anstieg folgte, der zu erwarten war, wenn das transfundierte Blut eine stimulierende Wirkung auf das Knochenmark ausübte. Er zitiert die Beboachtungen von Vogel und McCurdy, die dem Verhalten der Zellen mit Substantia granulo-filamentosa nach Bluttransfusionen bei perniziöser Anämie besondere Aufmerksamkeit schenken. Von ihren mit Transfusion behandelten Fällen zeigten diejenigen, die mit nachhaltigstem Erfolg behandelt wurden, einige Tage nach der Transfusion einen hohen Anstieg dieser Zellen, und zwar bis 21 Proz. Minot stellt sich auf den Standpunkt von Vaquez, daß die Abwesenheit der retikulierten Zellen ein starkes Argument für die Diagnose aplastischer Veränderungen im Knochenmark ist. Er glaubt, daß man in zweifelhaften Fällen durch die Zählung der retikulierten Zellen die Purpura haemorrhagica von der aplastischen Anämie, die mit symptomatischer Purpura haemorrhagica einhergeht, trennen kann. Die in Frage stehenden Zellen waren in zwei Fällen mit aplastischem Knochenmark, das er untersuchte, vermindert. Einer der Fälle, eine autoptisch sichergestellte aplastische Anämie, zeigte in mehreren Präparaten keine retikulierten Zellen. Der andere Fall einer Benzolvergiftung zeigte anfäng-

lich außerordentliche Seltenheit der retikulierten Zellen; nachdem aber 5 Transfusionen mit gutem Erfolge angewandt waren, erreichten sie die Zahl von 3 Proz. Hierher würde auch ein Fall von Musser gehören. Es handelt sich um eine 47jährige Kranke, deren Leiden in 2 Monaten zum Tode führte. Bluthusten, Nasenbluten, Hauthämorrhagien nach leichten Traumen waren die einleitenden Symptome. Bei der Aufnahme 4 Tage vor dem Tode fanden sich Blutungen an den Extremitäten, ferner Fieber. Im Blut: Erythrocyten 1,39 Millionen, Hämoglobin 21 Proz., Leukocyten 1950, „kleine und große" Lymphocyten 89 Proz, polynucleäre Neutrophile 11 Proz. Keine Substantia granulo-filamentosa bei Vitalfärbung. Zum Schluß stellten sich Darmblutungen ein. Die Blutgerinnungszeit und die Blutungszeit waren beträchtlich verlängert. Musser nimmt an, daß die Purpura haemorrhagica hier symptomatisch war bei zugrundeliegender aplastischer Anämie.

Besondere Beziehungen suchte man seit längerer Zeit zwischen dem Gehalt des Blutes an Zellen mit Substantia granulo-filamentosa und der Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegenüber anisotonischer Kochsalzlösung. Die retikulierten Zellen wurden bald für besonders lädierbar, bald für besonders resistent gehalten. Nach Pepper und Peets Literaturdurchsicht konnte man die Anschauung gewinnen, daß die retikulierten Zellen größere Widerstandsfähigkeit gegen hämolytische Agentien zeigen als die übrigen Erythrocyten, ohne daß jedoch, wie die genannten Autoren konstatieren, ein hinlänglich befriedigender Beweis hierfür geführt werden konnte. Pepper und Peet fanden in eigenen Experimenten keine konstante Differenz zwischen der Widerstandsfähigkeit der retikulierten und der nicht retikulierten Erythrocyten von Kaninchenblut unter normalen und experimentellen Bedingungen. Neuerdings fanden W. Schultz und W. Charlton bei der Untersuchung einer Anzahl von Patienten mit verschiedenen Krankheitszuständen, daß Schwankungen der Anzahl von Erythrocyten mit Substantia granulo-filamentosa in gewissen Grenzen nicht von bestimmendem Einfluß auf die Erythrocytenresistenz sind. Die Autoren bestimmten die minimale Resistenz nach der Methode von Hamburger. Wenn Charlton starke Resistenzverminderung bei symptomatischer Purpura haemorrhagica im Falle einer akuten myeloischen Leukämie konstatierte, so kann diese merkwürdige Tatsache zunächst lediglich als Faktum ohne nachweisbare Beziehung zur symptomatischen P. haemorrhagica hingenommen werden.

Die Ätiologie des Morbus Werlhof gilt bisher als dunkel. Die Erwägung einer innersekretorischen Störung ist vielleicht nicht ganz von der Hand zu weisen. Interessant ist, was Klinger in dieser Richtung mit allem Vorbehalt über die Hämophilie sagt. Er verweist auf folgende Tatsachen: das seltenere und meist nur abgeschwächte Vorkommen beim weiblichen Geschlecht, wobei die Erscheinungen während Schwangerschaften und zur Zeit der Geburt noch mehr zurücktreten, während im Puerperium häufig stärkere Metrorrhagien vorkommen, die Zunahme der Symptome einer hämorrhagischen Diathese um die Zeit der Pubertät und

ihr allmähliches Abklingen mit dem Alter, namentlich aber die periodischen oder unregelmäßigen Exacerbationen. Er weist ferner auf die neueren Forschungen auf dem Gebiete der weiblichen Sexualpathologie hin, die darauf hindeuten, daß Produkte der endocrinen Drüsen, speziell des Corpus luteum, mit dem Auftreten protrahierter Blutungen in Zusammenhang stehen.

Diesen Betrachtungen möchte ich die Ergebnisse von Blutgerinnungsuntersuchungen an menstruierenden Personen anschließen, die mit der von mir mitgeteilten Methode ausgeführt wurden (Haßlinger, Philipps, Nèl). Ein Teil der Fälle zeigte leichte Koagulationsverzögerung, ein anderer nicht. Die Verfolgung etwaiger derartiger physiologischer Schwankungen sollte in viel größerem Umfange durchgeführt werden.

Den Klingerschen analogen Betrachtungen kann man bezüglich des M. Werlhof aufstellen, dessen nähere Beziehungen zur Hämophilie, wie unten gezeigt werden wird, in der neueren Literatur mehr und mehr hervortreten. Es ist vielleicht mehr als ein Zufall, daß der klassische Fall von „Morbus maculosus haemorrhagicus" Werlhofs „circa mensium tempus" auftrat. Vorwiegendes Befallensein des weiblichen Geschlechts, Betonung des Pubertätseinflusses, Periodizität des Verlaufes sind zu erwähnen. Aber auch bei der bisher als infektiös aufgefaßten athrombopenischen Purpura kann das Auftreten der Menses mit Purpurarezidiv einhergehen. Für eine nähere Definition des Zusammenhanges zwischen den Generationsdrüsen und Purpura fehlt es also noch an handgreiflichen Unterlagen. Wie kompliziert die Frage liegt, wird auch wieder aus der neueren Arbeit Keitlers über vikariierende Menstruation klar, nach der auch trotz Entfernung der Eierstöcke ein Fortbestehen der sogenannten menstruellen Welle möglich scheint.

Daß die Milz am Gefüge des pathogenetischen Zusammenhanges beteiligt ist, kann als erwiesen gelten, ebenso aber auch, daß sie dieselbe nicht allein beherrscht.

## Blutung, Blutplättchenzahl und Retraktion des Blutgerinnsels.

Für den allgemeinen Zusammenhang zwischen Verminderung der Plättchenzahl und dem Auftreten von Blutungen werden eine Reihe von klinischen und experimentellen Erfahrungen angeführt. Die Krankenbeobachtungen Santessons und Sellings in Fällen von Benzolvergiftung weisen besonders auf diesen Zusammenhang hin. Das Krankheitsbild, das durch eine Benzolvergiftung erzeugt wird, ist dem der aplastischen Anämie oder hämorrhagischen Aleukie sehr ähnlich. Allen Benzolfällen gemeinsam ist das Auftreten von Purpura haemorrhagica. Auch skorbutoide Gingivitis und nekrotisierende Angina kommen vor. Zweifellos sind die septischen Entzündungen in der Mundhöhle nicht die Ursache, sondern die Folge der Aleukie. Im Blutbefund findet man wenig Veränderung des roten Blutbildes und hochgradige Verminderung sämtlicher farbloser Elemente, die aus dem Knochenmark stammen: Leukopenie, relative Lymphocytose, stärkste Reduktion der Plättchenzahl. Leichtere Fälle von Benzolvergiftung waren lediglich durch das Auftreten

von Purpuraflecken ausgezeichnet; hier bestand nur Thrombopenie. Plättchen und Megacaryocyten sind gegen die Einwirkung des leukomyelotoxischen Agens besonders empfindlich.

Weitere klinische Erfahrungen beziehen sich auf die markschädigende Wirkung von Röntgenstrahlen. E. Frank teilt die Krankengeschichte einer 39jährigen an myeloischer Leukämie leidenden Patientin mit, bei der im Anschluß an Röntgenbestrahlung eine schwere Purpura haemorrhagica auftritt gerade in dem Moment, in dem unter dem Einfluß der Strahlen ein glänzender Erfolg erreicht zu sein scheint. Die hämorrhagische Diathese hält etwa 5 Wochen an, tritt dann in ihren Erscheinungen etwas zurück, kann aber durch die Bestimmung der Blutungszeit, das Stauungsexperiment, die Empfindlichkeit gegen Stoß und Schlag und leichte Schleimhautblutungen noch nach 5 Monaten als fortexistierend erkannt werden. Auf der Höhe der Schleimhautblutungen fehlen die Blutplättchen völlig und halten sich weiterhin auf ganz niedrigen Werten (zwischen 10000 und 20000).

Die Frage des Zusammenhanges zwischen Neigung zu Blutungen einerseits und niedriger Plättchenzahl andererseits ist von Duke dadurch sozusagen zu einem handlicheren Problem gemacht worden, daß er den Begriff der Blutungszeit eingeführt hat. Er beschreibt die Blutungszeitbestimmung — übrigens ein Kolumbusei — wie folgt: In das Ohrläppchen wird ein kleiner Stich gemacht und das heraustretende Blut in Abständen von halben Minuten mit einem Fließpapierstreifen aufgesogen. Der Fleck nach der ersten halben Minute soll 1 bis 2 cm Durchmesser haben. Nehmen die Tropfen rasch an Größe ab und ist die Blutung nach 1 bis 3 Minuten beendet, so wird die Blutungszeit als normal angesehen. Nehmen sie langsamer ab an Größe und ist die Blutung nach 5 bis 10 Minuten beendet, so besteht leichte Verlängerung. Wenn der 20. Tropfen von der halben Größe des ersten ist, so konstatierte Duke mäßige Verlängerung. Ist der 20. Tropfen ebenso groß als der erste, so besteht enorme Verlängerung. Innerhalb gewisser Grenzen hängt die Blutungszeit nicht von der Größe des Stiches ab: „It is evident, that a large number of capillaries will stop bleeding as rapidly as a small number." Er konstatierte, daß die Blutungszeit unabhängig von der Koagulationszeit ist und gab hiermit einem oft beobachteten klinischen Faktum einen prägnanten Ausdruck. Unter anderem konnte ich aus den mit meiner Methode gewonnenen Ergebnissen als eines der bemerkenswertesten verzeichnen, daß „Blutung und Blutgerinnung in ihren praktischen Beziehungen nur in sehr lockerem Zusammenhang stehen." Ich fügte hinzu: „daß bei vielen Zuständen die Funktionen des blutenden Gefäßes unabhängig vom Verhalten des Blutes, selbst gestört sein müssen." Doch dieser Punkt ist an einer anderen Stelle zu erörtern. Enorme Verlängerung der Blutungszeit findet man nach Duke, wenn eine starke Abnahme des Fibrinogengehaltes des Blutes besteht, ferner bei Purpura haemorrhagica mit verminderter Plättchenzahl. Nach Dukes Erfahrung ist die Blutungszeit normal, in allen Formen von athrombopenischer Purpura und bei Gelbsucht.

Nachdem schon Selling sich auch experimentell mit der leuko-

myelotoxischen Wirkung des Benzols beschäftigt hatte, ist diese Frage besonders von Duke eingehend studiert worden. Duke experimentierte an Kaninchen. Die von diesem Autor durch die Untersuchung von 18 Kaninchen festgestellten Plättchenzahlen liegen zwischen 380000 und 1200000; durchschnittlich waren es 757000. Injizierte er Kaninchen Benzol in einer Dosis, die in 11 Tagen in einem Falle tödlich wirkte (5 Tage täglich 2 ccm), so ergab sich zunächst eine Erhebung der Plättchenzahl (in einem Falle bis 1230000), dann rapides Absinken. Schwere Anämie entwickelte sich bei jedem Tier gegen Ende des Experimentes. Das Knochenmark war bei der Autopsie beinahe vollständig aplastisch, Megakaryocyten konnten kaum gefunden werden. Bemerkenswert sind auch die Ergebnisse von Duke mit Diphtherietoxin bei Kaninchen. Der Einverleibung subletaler Dosen folgte zunächst eine Erhebung der Plättchenzahl, die in einem Falle 2 Millionen erreichte, dann rapides Absinken in einem Falle auf 4000, endlich Rückkehr zur Norm oder Erhebung hierüber für mehrere Tage. Auch hier schwere sekundäre Anämie bei jedem Tier gegen Ende des Experiments. Ein Tier hatte schwere Purpura haemorrhagica während der Periode, in der die Plättchenzahl am niedrigsten war. Nach Dukes Experimenten ist das Diphtherietoxin in großen Dosen unmittelbar giftig für das Knochenmark, möglicherweise auch für die Plättchen selbst, und verursacht ein unmittelbares Absinken der Plättchenzahl. Benzol in großen Dosen und Diphtherietoxin in sublethalen Dosen wirken zuerst als Stimulans und dann als Gift auf die plättchenbildenden Organe und verursachen so zuerst einen Anstieg und später ein Absinken der Plättchenzahl.

Weiter sind bemerkenswerte Versuche über das Regenerationsverhalten von Blutplättchen von Duke angestellt worden. Es wurde Hunden Blut entzogen, defibriniert und reinjiziert. Dieser Prozeß wurde mehrmals bis 10mal hintereinander vorgenommen. Die am häufigsten so behandelten Tiere zeigten eine ausgesprochene Blutungsneigung. Die Blutungen aus den Ohrvenen nach der Entnahme zum Plättchenzählen waren so profus, daß sie gefaßt werden mußten. Die Blutplättchenzahlen gingen in den beiden ersten Versuchen auf 21300 und 33000 herunter. Die Operationswunde blutete im Gegensatz hierzu nur wenig. Bei Tieren, die weniger hochgradig defibriniert wurden, bestand keine ausgesprochene Blutungsneigung. Die Blutungsneigung bei den ersten Tieren wird von Duke auf hochgradigen Mangel an Plättchen und Fibrinogen zurückgeführt. Die Plättchenregeneration nach Beseitigung der Plättchen durch Defibrinieren ist bemerkenswert rasch und beläuft sich durchschnittlich auf etwa den 5. Teil der Gesamtzahl im Blute pro Tag. Duke nimmt danach an, daß die Lebensdauer der Plättchen möglicherweise nur wenige Tage beträgt. Nach diesen Experimenten und nach klinischen Beobachtungen über das Verhalten der Plättchenzahl nach Bluttransfusionen beim Menschen, ist anzunehmen, daß unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen täglich Plättchen in enormer Zahl verbraucht oder zerstört und wieder ergänzt werden. Le Sourd und Pagniez, Ledingham und Bedson und Lee und Robertson zeigten, daß Kaninchen gegen Meer-

schweinchenplättchen immunisiert werden können. Das Serum von solchen Kaninchen verursacht in hohen Verdünnungen makroskopisch Agglutination und Lyse von Meerschweinchenplättchen, während normales Kaninchenserum dies nur zuweilen und lediglich in der Verdünnung 1:6 zustande bringt. Tiere, die mit Antiplättchenserum behandelt sind, entwickeln Hautpurpura und Schleimhautblutungen und zeigen eine stark verminderte Plättchenzahl und eine verlängerte Blutungszeit. Die Blutgerinnungszeit ist nur leicht verändert und das Blutgerinnsel irretraktil. Dieser Zustand gibt ein getreues Bild der Purpura haemorrhagica. Das Serum von Tieren, denen Antiplättchenserum injiziert wurde, hat keine abnorme agglutinierende oder lösende Wirkung auf die Plättchen in vivo oder in vitro.

Bezüglich der Wirkung des Antiplättchenserums seien noch einige Einzelheiten von Le Sourd und Pagniez wiedergegeben: Die Autoren gewannen von Meerschweinchen Kaninchen-Antiplättchenserum. Wenn man Kaninchenblut in Antiplättchenserum auffängt, so konstatiert man meistens normale Blutgerinnung, aber das Blutgerinnsel bleibt irretraktil. Läßt man das Antiplättchenserum auf isolierte Plättchen wirken, so beraubt man diese ihrer „retrahierenden" Fähigkeit. Wenn man so behandelte Plättchen Oxalatplasma hinzufügt, nachdem man es recalcifiziert hat, so bleibt das Gerinnsel irretraktil. Die Wirkung, das Gerinnsel irretraktil zu machen, ist spezifisch. Meerschweinchenserum, das gegen Kaninchenplättchen gerichtet ist, macht nur Kaninchenblut irretraktil, nicht Menschen- oder Hundeblut. Achard und Aynaud zeigten, daß beim Hunde die Injektion zahlreicher heterogener Substanzen, besonders von Serum, imstande ist, derartige Phänomene hervorzurufen. Le Sourd und Pagniez weisen aber darauf hin, daß nach beliebigem fremdem Serum die Plättchen nur für eine halbe Stunde aus dem Blute verschwinden; nach Antiplättchenserum erscheinen sie aber erst nach mehreren Stunden, bis 24 oder 30 Stunden, wieder. Diese Differenz besteht auch gegenüber hämolytischen oder Antiplasma-Meerschweinchenserum.

Kaznelson möchte von einem „Retraktin" sprechen, dessen hauptsächlichste Träger die Blutplättchen sind.

Unter Berücksichtigung der Analogie, die zwischen Tieren, denen Antiplättchenserum injiziert wurde, und purpurakranken Menschen besteht, versuchte Minot Aufschluß zu gewinnen über das Verhalten des Serums einer Patientin mit Purpura haemorrhagica bezüglich lösender oder agglutinierender Eigenschaften ihres Serums gegenüber anderen Menschenplättchen. Das Resultat war negativ. Weder die Plättchen zweier normaler Personen, noch diejenigen eines Falles von Purpura rheumatica mit einer Plättchenzahl von 290000 wurden durch das Serum dieses Purpurahaemorrhagica-Falles gelöst oder agglutiniert. Ebenso negativ war das Resultat, wenn normales Serum mit Plättchen der Purpura haemorrhagica-Kranken zusammengebracht wurde.

Die Frage der näheren Relation zwischen Plättchenmangel im Blute einerseits und abnormer Neigung zu Blutungen an-

dererseits bedarf einer besonderen Erörterung. Hayems Vorstellung hierüber war etwa folgende:

Im Falle einer Gefäßverletzung kommt es zur spontanen Blutstillung einerseits durch die Zusammenziehung der Gefäßwand, die die Ausdehnung der Wunde verkleinert, andererseits durch die Bildung einer Art Kruorpfropfes, der entsprechend seiner Form als „clou hémostatique" bezeichnet wird. Dieser Kruorpfropf besteht nicht aus weißen Blutkörperchen, sondern aus Plättchen. Diese Elemente sind derart verletzlich, daß sie bei der Berührung mit den Wundrändern klebrig, kohärent, werden, wie wenn sie mit einem Fremdkörper in Berührung kommen. Sie häufen sich an den Wundrändern an und bilden dort zunächst ein ungenügendes Hindernis. Mit den festhaftenden Plättchen verkleben neue, die das fließende Blut mit ihnen in Kontakt bringt. Die Öffnung der Wunde verklebt sich mehr und mehr und verstopft sich schließlich vollständig. Zu den Plättchen kommen dann andere Blutelemente hinzu, während gleichzeitig Fibrin ausfällt. Es ist klar, sagt Hayem, daß in solchen Fällen, wo die Plättchen vermindert sind, der Kruorpfropf sich schwieriger bildet. Aber, fährt er fort, es ist noch nicht erwiesen, daß Schwierigkeit der Blutstillung die einzige Ursache der hämorrhagischen Manifestationen ist. Man kann auf diese Weise das Zustandekommen von Menorrhagien verstehen oder von Epistaxis, wenn Läsionen der uterinen oder der nasalen Schleimhaut vorliegen. Schwieriger aber ist es, auf diesem Wege die Petechien und die Ekchymosen zu erklären.

Weiter als Hayem geht in dieser Richtung E. Frank. Er ist der Ansicht, daß auch kleine Hauthämorrhagien sich in sehr einfacher Weise zu der Blutplättchenarmut in Beziehung setzen lassen. Das Stauungsexperiment zeigt, daß bei genügender Stromverlangsamung im Gebiete der Capillaren und kleinen Venen in den Fällen von „konstitutioneller Purpura" rote Blutkörperchen sehr leicht die Blutbahn verlassen, besonders bei der Einwirkung leichter Kältereize oder auch ohne diese. Bei abnormen Erregbarkeitsverhältnissen der Gefäßnerven, wie sie vielleicht den Purpurakranken eigentümlich sind, kommt es zur Erschlaffung der Capillaren und der Wände der kleinen Venen, in denen dann das Blut sehr langsam fließt. Würde man ein solches Hautgefäß unter dem Mikroskop betrachten, so würde man an der Wand sehr zahlreiche Blutplättchen entdecken, eine Mauer, durch die ein rotes Blutkörperchen höchstens hier und da hindurchschlüpfen kann, um eine Gefäßwandlücke zum Verlassen der Blutbahn zu benutzen. Fehlen die Plättchen, dann ist dem Austritt roter Blutkörperchen in Gebieten mit verlangsamter Blutdurchströmung kein Hindernis mehr entgegengestellt, und es kann die Zahl der durch feinste Gefäßlücken austretenden roten Blutkörperchen so erheblich werden, daß mit bloßem Auge Blutflecke sichtbar sind. Durch Zusammenfließen vieler an sich kleiner Blutpunkte kann schließlich eine größe Ekchymose entstehen.

Diese Auffassung erscheint mir zu grob mechanisch. Auch R. Klinger hält die Annahme vieler Autoren für unhaltbar, daß die Plättchen mechanisch infolge ihrer Klebrigkeit das Auftreten von Blutungen ver-

hindern. Bei Stauungen können Blutungen doch nur vermieden werden, wenn sofort eine das ganze System innen belegende neue Wand aus Plättchen bestünde, wozu die normalerweise vorhandenen Plättchen kaum ausreichen. Nach Klingers Ansicht kann nur eine abnorme Durchlässigkeit der Gefäße die Ursache der häufigen Blutaustritte sein. Er wirft die Frage auf: „Ist es nicht ebenso wahrscheinlich, daß dieselbe Noxe zum Schwunde der Plättchen und davon unabhängig zu solchen Veränderungen der Gefäßmembrane führt, die ausreichen, die Blutaustritte zu erklären?“ Gesetzt den Fall, der bestehende Schwund der Plättchen beruhe auf einem extremen Zerfall derselben, so könnten stark proteolytisch wirkende Stoffe, an denen die Plättchen bekanntlich reich sind, in abnormer Menge ins Blut kommen und dadurch eventuell eine Schädigung der Gefäßmembran bewirken.

Es bestehen meines Erachtens keine Bedenken, eine koordinierte Schädigung des Plättchenapparates und der Blutgefäße anzunehmen.

## Bestehen Beziehungen zwischen Morbus Werlhof und aplastischer Anämie?

Die Frage des Zusammenhanges zwischen Morbus Werlhof und aplastischer Anämie ist, wie bereits erwähnt wurde, gegenüber dem von E. Frank vertretenen extremen Standpunkt Gegenstand der Diskussion geworden. Dieser Autor rechnet die aplastische Anämie als eine wohl umschriebene Krankheit sui generis, die nicht Abart beliebiger sekundärer Anämien oder der Biermer-Ehrlichschen Anämie ist ohne Einschränkung zum idiopathischen Werlhof. Außer der intermittierenden oder kontinuierlichen Thrombopenie bestehen nach ihm noch zwei Möglichkeiten:

a) die kontinuierliche Thrombopenie läuft nach längerer Zeit in das Bild der aplastischen Anämie aus und
b) die Krankheit verläuft ohne Vorstadium von Anfang an als aplastische Anämie.

E. Frank formuliert, wie bereits ausgeführt, die aplastische Anämie als eine primäre Leukomyelotoxikose mit sekundärer, teils posthämorrhagischer, teils myelophthisischer Anämie. Er prägt für die aplastische Anämie den Ausdruck „hämorrhagische Aleukie“, der besagen soll, daß alle farblosen myeloischen Elemente im Blut (Plättchen, Polynucleäre und Eosinophile) und vor allem im Marke selbst (Megakaryocyten, Myeloblasten, Myelocyten, hämoglobinfreie Vorstufen) der Vernichtung anheimfallen. Eine posthämorrhagische Anämie beliebiger Ätiologie führt nach ihm niemals zur Aleukie; starke Blutverluste, die etwa als Ursache einer Markerschöpfung gedeutet worden sind — wie z. B. auch von Ehrlich in seinem Falle —, sind Symptome der bereits bestehenden Aleukie, Folge des Plättchenmangels.

Auch H. Hirschfeld nahm an, daß bei aplastischer Anämie Blutungen vielfach nicht die Ursachen, sondern die Folgen der Anämie und der diese veranlassenden toxischen Schädigung sind.

Die von E. Frank vertretene Auffassung, daß die aplastische Anämie als eine wohl umschriebene Krankheit sui generis auftritt, hat vieles für sich. Den Versuch Kaznelsons, anhaltende Blutungen als Ätiologie für die aplastische Anämie zu retten, muß ich als gescheitert ansehen. Sein Beweismaterial ist der bekannte Fall Ehrlichs aus dem Jahre 1886 (Charité-Annalen), die Fälle von Westenrigk, von Schur und Löwy und von Lucksch und Stefanowitz. Was den Fall der letztgenannten beiden Autoren betrifft, so ging die den Tod herbeiführende Blutung hier vom Magen aus. Der Magen war stark ausgedehnt, mit schwarzen, dickflüssigen Massen erfüllt, seine Schleimhaut blaß, mit zahlreichen Ekchymosen besetzt. Hieraus ergibt sich, daß, wie auch die genannten Autoren annehmen, eine hämorrhagische Diathese bestand. Also war die Blutung Folge der letzteren, nicht ihre Ursache, und somit muß das zum aplastischen Blutbilde führende Leiden schon vorher bestanden haben. Welcher Art dasselbe war, bleibt mangels näherer Angaben über Plättchenverhalten u. a. ungeklärt.

Auch der Fall von Westenrigk, in dem als einziges ätiologisches Moment für das Entstehen einer aplastischen Anämie sehr unregelmäßige und reichliche Menstrualblutungen angeführt werden, kann nach dem kurzen Referat von Heiseler nicht als beweisend anerkannt werden. Sachlich liegt der Fall, soweit sich dies ersehen läßt, analog demjenigen Ehrlichs, in dem bei einer 21 jährigen Arbeiterin 18 Tage lang bestehende Uterusblutungen der Aufnahme vorausgingen.

Bezüglich Schur und Löwy nehme ich an, daß Kaznelson den folgenden Fall meint:

(Nr. 24). P.: 57jährige Frau. 22. Oktober 1899. — Im Alter von 47 Jahren Blutbrechen. Seit 6 Jahren täglich Genitalblutungen. April 1899 Operation, angeblich Totalexstirpation des Uterus. Bald darauf wieder Blutungen; auch Abgang von übelriechenden Gewebsfetzen. Sehr starke Abmagerung. Kein Fieber. Tumor der Portio auf die Parametrien übergreifend. — Blutbefund: Fl. 48. Keine Leukocytose. Normale Zahlenverhältnisse der Leukocyten. Keine Polychromatophilie. Sehr spärliche punktierte Erythrocyten. — Sektionsbefund: Carcinoma recidiv. uteri exstirpati ante menses VI cum metastasibus lymphoglandularum retroperitonealium et renum. Pyelonephritis purulenta sinistra. Kyphoscoliosis. Knochenmark. Oberes Drittel rot, mit Fett gemischt. — Mikroskopisch: Meist Blut. Einzelne granulierte und ungranulierte Zellen. Einige wenige Kernhaltige. Im Methylenblau mehrere Zellen mit metachromatischen Granulis. Wenig Pigment. — Hyperämisches Fettmark.

Weiter heißt es über diesen Fall: „Die Anämie war nur sehr geringfügig. Doch ist immerhin auffallend, daß die häufigen, ziemlich starken Uterusblutungen keine Umbildung des Markes hervorgerufen haben."

Meiner Ansicht nach fehlt es in diesem Fall an klinischer Berechtigung, die Diagnose aplastische Anämie zu stellen.

Die moderne Auffassung neigt im allgemeinen dahin, in der Blutung das Frühsymptom der eigenartigen Anämieform, nicht ihre Ursache zu sehen.

Es soll hier nicht die ganze Frage der aplastischen Anämie aufgerollt werden. Selbst wenn man auch auf dem Standpunkt steht, daß es verschiedene Krankheitszustände gibt, die in eine aplastische Anämie aus-

laufen können, bleibt immer noch eine bestimmte Gruppe von Zuständen bestehen, die man sozusagen als „essentielle" aplastische Anämie abtrennen kann. Was Kaznelsons in diesem Sinne als „akute Aleukie" publizierten Fall betrifft, so ist dieser nach einer Randbemerkung Pappenheims möglicherweise als primäre lymphatische Leukanämie mit sekundärer Substitution des Myeloidgewebes zu deuten.

Eine Zusammenfassung über die aplastische Anämie findet sich in der aus der Abteilung G. Klemperers hervorgegangenen Arbeit von E. Benecke über hämorrhagische Diathesen mit Blutplättchenschwund und Knochenmarkaplasie bei Jugendlichen. Klemperer braucht für die Fälle, die Frank hämorrhagische Aleukie nennt, den Ausdruck Amyelie. Er fußt damit auf der Auffassung, daß die schwere Schädigung des gesamten Knochenmarks im Mittelpunkt des pathologischen Geschehens liegt.

E. Beneckes Fälle sind folgende: Fall 1 betrifft ein $3^3/_4$ Jahre altes Kind von auffallend blassem, pastösem Aussehen. Am Thorax und den Oberarmen fanden sich zahlreiche Hautblutungen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße, weitere an der linken Daumenkuppe und auf dem rechten Fußrücken, hier von Talergröße. Die vergrößerten Tonsillen zeigten schmierige Beläge. Am rechten weichen Gaumen linsengroße Haemorrhagie. Temperatur 38,8°. Die Untersuchung der inneren Organe ergab zunächst keine Besonderheiten. Der Blutbefund wies eine degenerative Anämie mit starker relativer Lymphocytose auf. Plättchen stark reduziert: 20665 und weniger. Aus dem Blute wurden Streptokokken gezüchtet. Kurz vor dem Tode, der nach 14tägiger Beobachtung eintrat, hatte das Blutbild einen anderen Charakter als vorher. Die während der Zwischenzeit auf 2000 abgesunkene Leukocytenzahl hatte sich auf 10900 gehoben. Die Differentialzählung ergab jetzt: Leukocyten 80,6 Proz., Lymphocyten 18,8 Proz., Myelocyten 0,84 Proz. Es bestanden Anisocytose, Poikilocytose mäßigen Grades, Polychromatophilie; 2 Normoblasten wurden gesehen. Die Blutplättchen waren wie vorher stark vermindert: 13750.

Pathologisch-anatomisch fand sich im Oberschenkelmark reines Fettmark. Das Rippenmark wies noch keine Atrophie auf. Es enthielt Myelocyten und vereinzelte kernhaltige rote Blutkörperchen. Geringe Hämosiderosis der Leber. Keine myeloide Umwandlung der Milz.

Im zweiten Falle eines 17jährigen jungen Mannes dauerte die zum Tode führende Erkrankung, vom Beginn der beobachteten Blässe ab gerechnet, ca. 5 Wochen. Am ganzen Körper des sehr blassen Patienten fanden sich stecknadelkopf- bis linsengroße Hämorrhagien, am linken Oberarm und auf beiden Fußrücken Suffusionen von blaßblauer Farbe in etwa Dreimarkstücksgröße. Es bestand Zahnfleischblutung aus einem schmutzig aussehenden Ulcus im rechten Unterkiefer an der Stelle eines fehlenden Backenzahnes. Ferner fanden sich ein Ulcus mit zerklüfteter schmierig belegter Oberfläche auf der linken etwas vergrößerten Gaumentonsille, sowie kleine petechiale Schleimhautblutungen am Gaumen und in der linken Wangentasche. Die inneren Organe zeigten keine Symptome von besonderer Bedeutung. Im Blute bestand starke Anämie mit Leukopenie und relativer Lymphocytose. Blutplättchen wurden kaum gesehen. Wiederholte intravenöse Bluttransfusionen konnten den tödlichen Ausgang nicht verhindern.

Pathologisch-anatomisch fand man außer den Hautblutungen auch subepikardiale und subendokardiale Blutungen, sowie solche der Blasenschleimhaut. In den Röhrenknochen war Fettmark. Aus den Rippen ließ sich nur eine graurote, dünne, zellarme Flüssigkeit pressen. Keine Hämosiderosis und keine myeloiden Herde der Leber. Kein vermehrtes Blutpigment in der Milz.

Auch im dritten Falle eines $18^3/_4$ Jahre alten Mädchens dauerte die Krankheit vom Beginn, der durch Nasenbluten charakterisiert wurde, bis zum Tode nur ca. 5 Wochen. Die Kranke litt von Jugend auf öfter an Nasenbluten.

Später auch sehr starke Menstruationsblutungen. Ununterbrochene Blutungen aus Nase, Zahnfleisch und Scheide bildeten die Veranlassung zur Krankenhausaufnahme. Bei der sehr blassen Patientin bestanden zur Zeit derselben an Armen und Beinen, weniger am Thorax viele stecknadelkopf- bis linsengroße Hauthämorrhagien, ferner am linken Oberschenkel eine lilablau verfärbte, kleinhandflächengroße und eine kleinere Suffusion. Im Blute: Anämie, Leukopenie, anfangs mit etwa normaler Leukocytenformel, später mit kräftiger relativer Lymphocytose, ferner starker Plättchenmangel (größte Reduktion 430!).

Pathologisch-anatomisch bestand in den Röhrenknochen noch keine komplette Markatrophie, sondern nur sehr weitgehende. Geringe Hämosiderosis der Leber. Kein Blutpigment der Milz, in der Pulpa keine myeloiden Herde.

Der vierte Fall betrifft einen 6jährigen Knaben, der früher angeblich gesund war. 14 Tage vor der Aufnahme begannen Blässe, Appetitlosigkeit und Schläfrigkeit verbunden mit einer Schwellung rechts am Halse. Bei der Untersuchung fanden sich zahlreiche stecknadelkopf- bis erbsengroße Hauthämorrhagien, die besonders auf der Brust sehr reichlich vorhanden waren. Am linken Nasenflügel am Naseneingang ein blutendes, schmierig belegtes Geschwür, ein ebensolches am rechten Unterkiefer in der Umgebung des ersten Backenzahnes. Unter dem rechten Unterkiefer eine derb infiltrierte, etwa kleinwalnußgroße, auf Druck schmerzende Drüse. Petechiale Blutungen am weichen Gaumen. Im Blute: Anämie, anfangs auch Leukopenie, mit relativer Lymphocytose und starker Plättchenarmut. Therapeutisch erhielt das Kind 10 Tage lang täglich 1 ccm Solarson. Der Zustand besserte sich. Zur Zeit des Abschlusses der Beobachtung war der Blutbefund der Norm genähert. Die Plättchenzahl hatte sich von 4088 anfangs auf 800715 zum Schluß erhoben.

Die mitgeteilten Krankengeschichten ergeben deutlich das Bild hämorrhagischer Anämie mit Thrombopenie. Der Obduktionsbefund der zur Sektion gekommenen Fälle zeigt das anatomische Bild schwerster Anämie: Blutungen an inneren Organen, auch Verfettungen mäßigen Grades am Herzen, der Aortenintima, auch der Leber, aregeneratorisches Fettmark der langen Röhrenknochen. Sogar das Mark der kurzen Knochen ist wesentlich zellärmer. Im ersten Falle, der als einer der von Frank angenommenen Übergangsfälle von der essentiellen Thrombopenie zur hämorrhagischen Aleukie angesehen wird, findet sich im Rippenmark noch keine ausgesprochene Atrophie, sonst ist sie überall deutlich.

Gehen wir von dem Standpunkt aus, daß die aplastische Anämie in dem engeren soeben skizzierten Sinne als begrenzbare Krankheitsentität aufgefaßt werden kann, so ergibt sich die zweite Frage: Ist diese „Amyelie" oder „hämorrhagsiche Aleukie" Endzustand des Morbus Werlhof, der essentiellen Thrombopenie Franks?

Kaznelson nimmt hiergegen Stellung: In den meisten Fällen bestand nicht schon lange vor der Erkrankung eine Neigung zu Blutungen. Frank verfügt, soweit mir bekannt, nicht über selbstbeobachtete Fälle von Morbus Werlhof, die als aplastische Anämie endigten. Ebensowenig vermag er aus der Literatur Fälle aufzuzählen, die längere Zeit als Morbus Werlhof klinisch verfolgt und schließlich klinisch und per obductionem als aplastische Anämie sanktioniert worden sind. Bewiesen wird lediglich, daß es einzelne Fälle von obduzierter Markaplasie gibt, deren Anamnese bzw. Beobachtung schon $^3/_4$ Jahre oder mehrere Jahre vor dem tödlichen Ausgang Zeichen von hämorrhagischer Diathese ergaben.

Das Material nun, das E. Frank beibringt, um zu beweisen,

daß eine lange bestehende Thrombopenie nach längerer Zeit in das Bild der aplastischen Anämie auslaufen kann, mit anderen Worten, daß zwischen Morbus maculosus Werlhof und aplastischer Anämie ein unmittelbarer Zusammenhang besteht, ist folgendes: Nach Feststellungen, die er der Literatur entnimmt, können Zeichen von hämorrhagischer Diathese lange Zeit schon vor dem Ausbruch einer aplastischen Anämie bestanden haben. Unter den Fällen, die ihm besonders markant erscheinen, sind es Beobachtungen von Blumenthal und Lavenson, Erkrankungsfälle von Frauen, bei denen starke und lang anhaltende Meno- und Metrorrhagien, die dem Ausbruch der tödlichen Erkrankung schon viele Jahre vorangingen und offenbar den einzigen Ort spontaner Schleimhautblutungen bildeten, während erst viel später die Blutungen aus Mund und Nase und subkutane Hämorrhagien sich hinzugesellten. Nach Frank können bei Männern Epistaxis oder Hämorrhoidalblutungen darauf hinweisen, daß auch schon vor dem Einsetzen der aplastischen Anämie eine pathologische Disposition des Organismus bestanden hat. Er stützt sich auf einen Fall von Zeri. Schon hier möchte ich einfügen, daß es etwas Mißliches hat, aus Anamnesen das Bestehen einer spezifischen hämorrhagischen Diathese erschließen zu wollen. Es ist jedem Kliniker geläufig, daß die Zahl der Fälle mit anhaltender Epistaxis, verlängerten Menstruationsblutungen, häufig rezidivierenden Hämorrhoidalblutungen beträchtlich überwiegt, bei denen es nicht gelingt, eine allgemeine Störung im Sinne einer echten oder sogenannten Pseudohämophilie aufzudecken. Die Zahl der Fälle, die sich als echte Hämophilie oder als Morbus maculosus entpuppen, ist durchschnittlich ganz klein. Immerhin muß zugegeben werden, daß nicht in allen Fällen der mögliche Zusammenhang beiseite geschoben werden kann. Blumenthal und Lavenson sprechen nicht von einem Zusammenhange im Sinne Franks. Zeri hat nach dem Referat von Lavenson eine Krankheitsdauer von 3 Monaten angenommen. Schwieriger ist schon der nach Vaquez und Aubertin von Frank wiedergegebene Fall zu beurteilen.

Es handelt sich um den Erkrankungsfall eines jungen Menschen, der von Geburt an blaß und schwächlich war, aber erst zur Zeit der Pubertät Zeichen der Anämie darbot. Gleichzeitig zeigten sich zum ersten Male Ekchymosen der Haut. Von da ab steigerten sich alle Erscheinungen bis zum 19. Lebensjahr, in dem er an schwerster Blutarmut zugrunde ging (300000 rote Blutkörperchen). Purpuraflecke auf der Brust, große Ekchymosen an den Beinen leiteten die Verschlimmerung ein, Zahnfleisch-, Netzhaut-, Labyrinthblutungen folgten. Das Blutbild war bis auf die ein wenig hohe Gesamtleukocytenzahl (5600 bis 6000) typisch (77 bis 82 Proz. Lymphocyten, keine Eosinophilen, keine kernhaltigen Roten, Fehlen der Blutplättchen). Die Autopsie ergab hochgradige Zellarmut des Marks, der Röhrenknochen und der Rippen.

Zu diesem Fall ist folgendes zu sagen: War das Individuum von Geburt an blaß und schwächlich und bot es zur Zeit der Pubertät bereits Zeichen der Anämie, gleichzeitig mit zum erstenmal auftretenden Ekchymosen der Haut, so handelte es sich offenbar nicht um einen Fall von chronischem Morbus maculosus Werlhofii. Der reine Morbus maculosus entwickelt sich ohne Prodrome der hier bestehenden Art.

Bei einem weiteren Falle Türks handelte es sich um einen 12jährigen fettleibigen Knaben mit hypoplastischem Genitale, der unter den Zeichen hochgradiger Anämie und schwerer hämorrhagischer Diathese 4 Monate nach Beginn ausgesprochener Krankheitserscheinung zugrunde ging. Bei diesem waren schon früher häufiger Blutunterlaufungen beobachtet worden. Die Beweiskraft dieses Falles ist gering, da ein autoptischer Befund fehlt; der Befund von 57 Proz. Lymphocyten im Blutausstrich ist auch nach Kaznelsons Auffassung bei dem offenbar kongenital abnormen Individuum nichts besonders Auffälliges.

In einem Falle Kleinschmidts handelt es sich um ein $4^1/_2$jähriges Mädchen, das bereits mit $2^1/_2$ Jahren einen Darmkatarrh mit blutigen Stühlen hatte, 3 Monate später bemerkte man blaue Flecken auf der Haut nach Anfassen, bald auch ohne irgendwelchen Grund punktförmige Blutungen an den Extremitäten die sich häufig wiederholten, ebenso Nasenbluten. Erst $1^1/_2$ Jahre später konnte man von einem ausgesprochenen Krankheitsgefühl reden. Das Kind ging unter zahlreichen Haut- und Schleimhautblutungen zugrunde mit hohem Fieber und häufigem Erbrechen. Die Obduktion ergab, daß das Knochenmark fast vollständig Fettmark war, nur am Oberschenkel fand sich noch eine kleine rote Partie. Über den Blutbefund läßt sich folgendes sagen: Es wurden gezählt 5800 Leukocyten also eine etwa normale Zahl, die Lymphocyten betrugen 62 Proz., ebenfalls ein Ergebnis, das für das kindliche Alter wenig abweichend ist.

Darmkatarrh mit blutigen Stühlen muß man als Beginn eines Morbus maculosus als ungewöhnlich bezeichnen. Ich bin überzeugt, daß auch hier der Morbus maculosus nicht idiopathisch, sondern symptomatisch war.

Den Fall Kohans kann ich als wenig beweiskräftig übergehen. Für noch weniger glücklich halte ich den Versuch des Beweises, durch angebliche Zwischenformen nach E. Frank, „die man mit gleichem Recht noch der Thrombopenie oder bereits der aplastischen Anämie zurechnen kann."

Es handelt sich um einen Patienten Türks, der als Kind öfters an Nasenbluten litt und auch nach Verletzungen auffallend lange und stark geblutet haben soll. Mit dem 20. Lebensjahre hörte das Nasenbluten auf und 2 Jahrzehnte lang fühlte der Patient sich völlig gesund. Nach so langer Pause setzte wieder heftiges, oft sich wiederholendes Nasenbluten ein. Ein halbes Jahr später bemerkte er zum erstenmal kleine Hautblutungen. Seit einem Jahre — es handelt sich um einen 42 Jahre alten Kranken — sind wiederholt auch spontane Zahnfleischblutungen aufgetreten. Bei der Untersuchung bestanden keine Schleimhautblutungen mehr, wohl aber zahlreiche kleine, punktförmige bis erbsengroße Hämorrhagien in der Haut und Mundschleimhaut. Bei der Autopsie wiesen auch Perikard, Pleura, Magen- und Blasenschleimhaut, sowie die Lungen Ekchymosen auf. Der Blutbefund war zuerst der für die aplastische Anämie typische, doch stieg auffälligerweise die Zahl der weißen Blutkörperchen von dem niedrigsten Wert 2500 mit dem Fortschreiten der Erkrankung schließlich bis auf 5980. Die Lymphocyten, die anfangs 66 Proz. der Gesamtzahl ausmachten, wurden auf 30 Proz. herabgedrückt, während die anfangs fehlenden Normoblasten sich schließlich in nicht unerheblicher Zahl im Blute vorfanden. Dem entsprach, daß das Knochenmark des Oberarms, das allein untersucht wurde, abwechselnd Fettmark und weiches dunkles Mark enthielt, wobei das erstere etwas überwog.

Der letzte der angeführten Fälle ist der von Massary und Weil. Seit 3 bis 4 Monaten, dem Beginn einer Schwangerschaft, litt die stets blasse und schwächliche Frau täglich an Nasenblutungen, zu denen sich bald ein Purpuraexanthem an den unteren Extremitäten gesellte. Bei der Aufnahme, 14 Tage

vor dem Tode, besteht Gingivalblutung, und sehr bald sickert beständig Blut aus dem Zahnfleisch. An den Gliedmaßen und am Rumpfe sind zahlreiche Ekchymosen und Purpuraflecke aufgetreten, der Augenhintergrund bedeckt sich mit Hämorrhagien und aus der Stichwunde am Finger blutet es sehr stark nach; der Blutkuchen retrahiert sich nicht, die Zahl der Blutplättchen ist vermindert. Im Blute finden sich 776000 rote Blutkörperchen (keine kernhaltigen) 5900 weiße, mit 57 Proz. Polynucleären, 1 Proz. Eosinophilen und 35 Proz. Lymphocyten.

Bei der Obduktion wird im Oberschenkel, Oberarm und in den Rippen gelbes Mark angetroffen. Bei Schnitten durch das Rippenmark fällt die Armut an geformten Elementen auf, aber histologisch erwiesen sich die Zellen vorwiegend als Megaloblasten und Myelocyten, dazu kommen einige polynucleäre Eosinophile.

F. Parkes-Weber, der für die akute aplastische Anämie den Namen „Aplastikämie“ braucht, weist an einer Stelle besonders darauf hin, daß noch Zustände von chronischer aplastischer Anämie existieren, charakterisiert durch eine wechselnde Anämie mit fehlenden Blutregenerationszeichen, die zu einer besonderen Kategorie gehören. Er schlägt die Bezeichnung „Hypoplastikämie“ vor. Es sind nach ihm Fälle aplastischer Anämie infolge angeborener oder erworbener Unfähigkeit der hämopoetischen Gewebe auf normale oder pathologische Reize in genügender Form durch Regeneration zu antworten. Letztere trennt er von solchen Zuständen von Hypoplastikämie, die als terminale Stadien verschiedener Krankheiten auftreten infolge Erschöpfung der hämopoetischen Funktionen des Knochenmarks mit oder ohne postmortalen Befund von sogenannter gelatinöser oder mucoider Knochenmarksdegeneration.

Ich bezweifle nicht, daß Zustände von Thrombopenie längere Zeit der eigentlichen aplastischen Anämie vorausgehen können. Für nicht erwiesen halte ich deren Identität mit der Werlhofschen Krankheit. Ich möchte sie eher als präaplastische Stadien auffassen. Damit soll nicht gesagt sein, daß nicht der Morbus Werlhof theoretisch unter Umständen als anämisierender Prozeß seinen Ausgang in Markerschöpfung nehmen kann, wenn die Voraussetzungen der Morawitz-Blumenthalschen Versuche vorliegen.

## Sepsis, Hämorrhagien und Knochenmarksaplasie.

Im Anschluß an die besprochenen Beziehungen zwischen Morbus Werlhof und aplastischer Anämie sei auf das Vorkommen von schweren, meist zum Tode führenden Sepsisfällen hingewiesen, die von einzelnen Symptomen der hämorrhagischen Diathese begleitet sind und im Blute bzw. im pathologischen Befund Zeichen von Knochenmarksaplasie bieten. Ich führe als Beispiel einen auf meiner Abteilung beobachteten Fall von Staphylokokkensepsis mit eigenartigen Hautveränderungen (Blutblasen), Leukopenie und lymphocytärem Blutbilde an, der von Wilhelm Koch publiziert ist. Es handelt sich um einen 41 jährigen mittelkräftigen, bei der Krankenhausaufnahme etwas blassen Mann, mit subikterischer Hautverfärbung, der akut erkrankt war, nachdem er in den letzten Wochen sich schlecht fühlte und wiederholt an Nasenbluten gelitten hatte. Er wurde am 7. Krankheitstage wegen Typhusverdacht eingeliefert. Für die Diagnose Abdominaltyphus sprachen außer dem bisherigen Verlauf der Krankheit

und dem Allgemeinzustande: Benommenheit, Meteorismus, Leukopenie, sowie der Verlauf der Temperatur- und Pulskurve. Die Temperaturkurve hatte während der Krankenhausbeobachtung bis zum Tode den Charakter einer Continua zwischen 39° und 40,2°. Schüttelfröste fehlten. Der Puls lag in den ersten 4 Tagen zwischen 80 und 100 in der Minute bei angedeuteter Dikrotie. Abweichend waren nun auf beiden Tonsillen oberflächliche und von schmierigem Sekret bedeckte flache Ulcerationen, die sich während der Beobachtung entwickelten, ferner Blutblasen besonders auf der Haut des Rückens inmitten geröteter infiltrierter Umgebung (anfangs von 5 bis 15 mm Durchmesser, später mehr), die weiterhin an Milzbrandkarbunkel in ihrem Aussehen erinnerten, ohne deren bakteriologischen Befund zu geben. Der nähere Blutbefund ergab: Vollkommenes Fehlen der neutrophilen und eosinophilen Leukocyten und nahezu gänzliches Fehlen von Blutplättchen. Die vorhandenen weißen Blutzellen waren lauter Lymphocyten. Die Erythrocyten waren kräftig gefärbt und zeigten deutliche Anisocytose, geringe Poikilocytose. Ein einziger Erythroblast wurde gefunden. Ein solches Blutbild konnte nur durch die Annahme einer starken Schädigung der Bildungsstätte der myeloischen Blutelemente erklärt werden. Das Femurknochenmark erwies sich bei der Obduktion tatsächlich als reines Fettmark, in dem sich zwar Erythrocyten, aber keine myeloischen Knochenmarkselemente nachweisen ließen. Das Rippenmark wurde leider nicht untersucht. Aus dem Blute wurden einige Stunden vor dem Tode auf 3 Blutagarplatten Staphylokokken nachgewiesen. Der gleiche Befund war vorher im Blaseninhalt der Blutblasen sowie im Tonsillenbelag erhoben worden. Da nicht mit genügender Wahrscheinlichkeit angenommen werden kann, daß die Staphylokokkensepsis Ursache der Knochenmarksschädigung war, so wird man zu der Vermutung gedrängt, daß eine Abweichung schon vorher bestand, für deren Präexistenz sich auch aus der Anamnese Daten herleiten lassen. Vermutlich bestand eine Art präaplastischer Zustand, der seinen Ausgang in aplastische Anämie nicht nahm, weil eine interkurrente Staphylokokkensepsis den Tod herbeiführte. Aus der Literatur sind von W. Koch einige Fälle gesammelt, die ein analoges Blutbild und ähnlichen klinischen Verlauf aufwiesen.

Als Erster hat Türk im Jahre 1907 einen Fall von Staphylokokkensepsis bei einer 45jährigen Frau veröffentlicht, der klinisch dem unseren nicht unähnlich verlief und tödlich endete: Unter anderem fanden sich neben geschwürigen Prozessen an der Unterlippe und Zungenspitze, auf der Haut „lebhaft rote, erhabene, in der Mitte häufig mit einem Blutpunkt oder einer förmlichen Blutblase gezeichnete Infiltrate“; im Blute fanden sich bei einer Gesamtzahl von 900 Leukocyten 90 Proz. Lymphocyten. Türk nahm zur Erklärung dieses merkwürdigen Blutbildes an, daß von vornherein ein verkümmerter und mangelhaft funktionsfähiger hypoplastischer Granulocytenapparat bestand. Die Obduktion bestätigte seine Annahme: In den langen Röhrenknochen fand sich Fettmark, in dem fast nur kleine Lymphocyten und Plasmazellen vorhanden waren; der Erythrocytenbildungsapparat war dagegen ziemlich normal entwickelt.

Im Anschluß daran beschreibt Türk einen Fall, wo bei einem 30jäh-

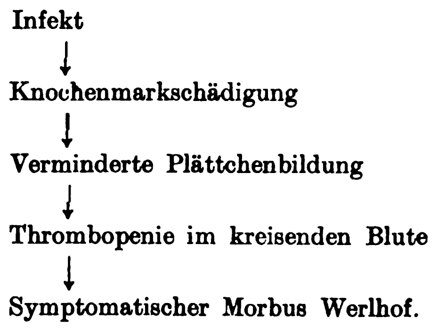
rigen Manne zunächst an eine Angina im Verlaufe eines angeblichen Typhus gedacht wurde, der sich später als Tonsillitis mit allgemein septischer Infektion herausstellte und in Genesung überging; bei einer Gesamtzahl von 16700 Leukocyten fanden sich 84,82 Proz. Lymphocyten und 14,91 Proz. polynucleäre Leukocyten; noch 14 Tage und auch drei Monate nach überstandener Erkrankung konnte Türk eine starke Vermehrung der Lymphocyten (56,4 Proz. resp. 48,2 Proz.) feststellen; er schloß daraus, daß auch bei diesem Manne eine Verkümmerung des Granulocytenapparates vorlag, jedoch nicht in dem Maße wie im ersten Falle — „kreisten doch auf der Höhe der Erkrankung im Blute 2500 Neutrophile pro Kubikmillimeter!“ — daher konnte auch die Infektion überwunden werden.

In derselben Arbeit deutet Türk einenFall von Schwarz im gleichen Sinne wie die beiden eigenen Fälle: Es handelte sich um ein 9jähriges Kind, das an einem Nierenabsceß gestorben war und dessen Blut bei 600 Leukocyten nur Lymphocyten enthielt; eine Obduktion fandnicht statt.

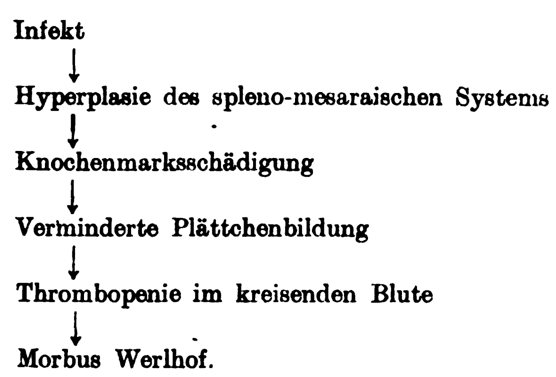
Weitere Fälle werden von Stursberg und Herz angeführt. Offenbar kann eine septische Infektion bei primärer Zerstörung des Granulocytenapparates leicht Fuß fassen. „Es muß immer stutzig machen,“ sagt E. Frank, „wenn bei einem septischen Krankheitsbilde im Blute eine Leukopenie mit auffallender Lymphocytose entdeckt wird. Fast stets wird dann die Sepsis als etwas Akzidentelles bei primärer toxischer Vernichtung (Aleukie) oder Überwucherung (Aleukämie) des myeloischen Gewebes aufzufassen sein.“

## Beziehungen sonstiger bekannter akut infektiöser Zustände zur Purpura.

Das Zustandekommen des Werlhof-Symptomenkomplexes bei gewissen akut infektiösen Zuständen stellte man sich im allgemeinen so vor, daß die Infekte auf dem Wege einer intensiven Knochenmarksschädigung wirken. Schematisch dargestellt würde sich, wie in der aus meiner Abteilung hervorgegangenen Dissertation von C. Schmidt ausgeführt wird, folgender Kausalnexus im Sinne der Autoren ergeben:




Unter Berücksichtigung der von E. Frank aufgestellten Überlegungen läßt sich dieses Schema für den Typhus abdominalis in folgender Weise erweitern:




Gegenüber dem ersten Schema schiebt sich hier zwischen Infekt und Knochenmarksschädigung die Hyperplasie der Sinus- und Reticulo-Endothelien und endotheliogenen Makrophagen in Milz und abdominellen Lymphapparaten ein. Der Typhus ist danach eine splenogene (splenomesaraische) Leukomyelotoxikose.

Die Erwägungen, auf die sich Frank bei der Aufstellung dieser Theorie stützt, sind etwa folgende: Nach den Erfahrungen bedeutet Entmilzung eine starke Reizung des Knochenmarks. Diese kommt zustande durch den Wegfall eines normalerweise vorhandenen Milzhormons, das hemmend auf die Knochenmarkstätigkeit wirkt. Durch Röntgenbestrahlung des myeloid gewucherten Milzparenchyms dagegen werden große Hormonmengen in Freiheit gesetzt, die zur „Aleukie" auf der Basis der Knochenmarksschädigung führen können.

Unter „Aleukie" versteht Frank, wie schon erwähnt, das histologisch-hämatologische Syndrom, das durch Annäherung an das völlige Schwinden der neutrophilen und eosinophilen Granulocyten und der Blutplättchen aus dem Kreislaufe gekennzeichnet ist. Es entspricht ihm eine stärkste Reduktion der Mutterzellen der genannten Elemente in den permanenten Blutbildungsherden des Erwachsenen, also der neutrophilen und eosinophilen Myelocyten und der Knochenmarksriesenzellen. Es handelt sich um eine mit Zeichen von hämorrhagischer Diathese einhergehende Giftwirkung, als deren Paradigma die Benzolvergiftung aufgestellt wird. Schon lange wird von Naegeli behauptet, daß sich die Typhusleukopenie nicht durch negative Chemotoxis erklären läßt, sondern mit einer toxisch bedingten Insuffizienz des Knochenmarks einhergeht. Studers Versuche mit Typhustoxin, die für wenige Stunden nach der Injektion Hypoleukocytose später eine Vermehrung der polymorphkernigen Elemente zeitigten, können allerdings mit dem Verhalten des Blutbildes beim Typhus nicht in Zusammenhang gesetzt werden. Man subsumiert sie heute unter die unspezifischen Bakterienextraktwirkungen.

E. Frank argumentiert nun folgendermaßen: „Wenn die Leibessubstanzen des Typhusbacillus so ganz anders, gerade entgegengesetzt wirken als die Wucherung der lebenden Bacillen im Tierkörper, liegt da nicht der Gedanke nahe, daß die Typhusleukopenie gar nicht das unmittelbare Werk des Bacillus ist, sondern daß sich hier noch ein Zwischen-

glied einschiebt, ein in der Organisation des Körpers selbst begründeter Mechanismus, der nur durch den Bacillus zur Auslösung gebracht wird?"

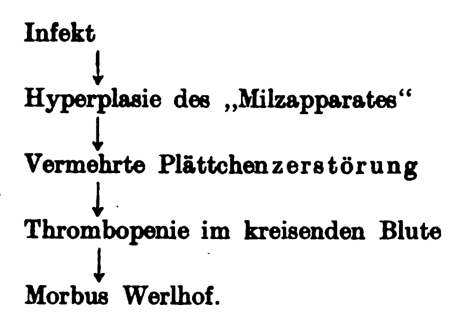
Als dieses Zwischenglied wird die großzellige Wucherung in Milz und mesenteriellen Lymphdrüsen angesehen. Die Typhusmilzschwellung erhält gegenüber dem gleichen Ereignis bei sonstigen Infektionen eine höhere Dignität dadurch, daß sie Glied des pathogenetischen Kausalnexus wird.

Verwandte Vorkommnisse hat man in der protozoischen Kala-Azar-Krankheit, der spleno-mesaraischen Form der Lymphogranulomatose, der Splenomegalie vom Typus Gaucher und weiteren ähnlichen Zuständen zu erblicken.

Was die histologische Grundlage des näheren betrifft, so kommt es nach E. Franks Darstellung beim Typhus „in der Milz zu einer Wucherung jener großen ovalen oder runden, von Endothelien abstammenden Pulpaelemente mit bläschenförmigem Kern, die gerade beim Typhus als Erythro- und Leukophagen bekannt sind." In den Mesenterialdrüsen und den Follikelaggregaten des Darmes wird eine splenoide Pulpa erst neu geschaffen. Der mikroskopische Vorgang besteht darin, daß von den Endothelien der Lymphsinus und den die Maschen des Reticulums bekleidenden Zellen eine Wucherung ausgeht, deren Elemente von M. B. Schmidt als große, blasse Zellen mit chromatinarmem Kerne beschrieben werden, die in hohem Maße der Phagocytose fähig sind. Oft findet man sie mit den chromatinreichen dunklen Kernen oder Kerntrümmern von kleinen Lymphocyten geradezu überfüllt. Diese großzellige Hyperplasie mit Phagocytose ist auf die Lymphapparate des Abdomens inklusive Leber („toxische Pseudotuberkel") beschränkt. Schmidt fand in Cervical-, Axillar- und Inguinaldrüsen nur ganz vereinzelt eine Umwandlung, die sich der markigen Schwellung der Darmfollikel und Mesenterialdrüsen an die Seite setzen läßt.

Auch A. Herz ist gleich Frank der Ansicht, daß beim Typhus ein Toxin die Knochenmarkstätigkeit hemmt. Er unterläßt es aber, die nähere Natur des toxischen Mechanismus zu definieren. Zum Zustandekommen der Blutung bei den hämorrhagischen Diathesen scheint nach Auffassung von A. Herz außer dem Plättchenmangel auch eine Schädigung der kleinsten Gefäße erforderlich. Er hält eine schädigende Wirkung auf die Arterienmedia durch die Untersuchungen von Wiesel u. Wiesner für erwiesen, „und Herrnheiser fand an den Endothelien der Capillaren und Präcapillaren in allen Schichten der Cutis Veränderungen, die er als Ausdruck eines durch die Typhusbacillen, beziehungsweise deren Toxine aus- gelösten degenerativen Prozesses auffaßt".

Franks Auffassung gegenüber gelangt P. Kaznelson zu einer anders gearteten pathogenetischen Erklärung. Ich stelle wieder ein Schema voran, wie es sich aus der Darstellung dieses Autors ergibt:




Kaznelson glaubt, dem „grand syndrome hémolytique“ der französischen Autoren ein thrombocytolytisches Syndrom an die Seite stellen zu müssen. Studien über die Beziehungen des „Milzapparates“ von Aschoff und Landau (reticulo-endothelialen Apparates der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarkes und der Kupfferschen Sternzellen der Leber) zu den Blutplättchen führten ihn zu der Überzeugung daß es Krankheiten gibt, die mit verstärkter thrombocytolytischer Funktion des Milzapparates einhergehen, und daß der Abdominaltyphus einen solchen Fall darstellt. Eine Entscheidung müssen seiner Ansicht nach vor allem anatomische Untersuchungen des Knochenmarks und speziell der Megakaryocyten bringen. Bestände eine Knochenmarksschädigung, so wäre zu erwarten, daß die Zahl der Riesenzellen vermindert sei. Nun sind aber, — er stützt sich auf Aschoff — beim Typhus reichlich Riesenzellenembolien in den Lungencapillaren zu finden, und „überall, wo die Embolien in den Lungen sehr reichlich waren, ließen sich auch im Knochenmark diese Zellen in großen Mengen nachweisen“. Im gleichen Sinne werden Knochenmarksbefunde von Schur und Löwy bei Typhus angeführt. Sprechen nun diese Befunde für eine starke Regeneration der Blutplättchen, so werden des weiteren von Kaznelson Ergebnisse G. Bernhardts angeführt, der bei 2 Fällen von Typhus einen gegenüber der Norm beträchtlich vermehrten Gehalt der Milz an Blutplättchen nachwies.

Die Blutplättchen lagen entweder frei in den Sinus oder in der Pulpa; dann aber auch zum großen Teil innerhalb von Pulpazellen, nicht selten neben Erythrocyten und Pigment. Auch in den großen Zellen der mesenterialen Lymphknoten und in den Kupfferschen Sternzellen fanden sie sich reichlich.

Kaznelson selbst konnte einen Fall von hämorrhagischem Typhus anatomisch untersuchen. In dem untersuchten Knochenmark des Sternums fanden sich reichlichst Megakaryocyten. In Milzschnitten wurden dieselben Verhältnisse gesehen, wie sie von G. Bernhardt beschrieben wurden: Reichlich Thrombocyten im kaum differenzierbaren Sinuspulpagewebe entweder frei oder in Makrophagen eingeschlossen, oft zusammen mit Erythrocyten. Auch in Knochenmarksschnitten ließen sich die Blutplättchen manchmal zusammen mit Roten in den Erythrophagen nachweisen. In einem späteren Falle eines Typhus mit Plättchenarmut (31000) und allerdings sehr geringen Zeichen von Purpura fanden sich in der Milz Verhältnisse wie oben. Die Lebercapillaren waren voll von großen Makro-

phagen, die neben Erythrocyten auch in großen Mengen Thrombocyten enthielten. Auch die noch in situ befindlichen Kupfferzellen hatten manchmal Plättchen in sich eingeschlossen. Im Knochenmark waren die Riesenzellen keineswegs vermindert.

Die Ansicht Kaznelsons kann man weiterhin stützen durch Hinweis auf die Auffassung Arneths, daß die Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes beim Typhus eine echte ist und nicht, wie V. Schilling will, eine scheinbare, durch Abweichung von der normalen Polynuclearisierung bei der Alterung entstandene. Arneth bekämpft die Behauptung Schillings, daß beim Typhus die stabkernigen Zellen degenerative reife Formen mit pyknotischem Kerne seien.

Nicht verwertbar für die Streitfrage ist der therapeutische Erfolg der Milzexstirpation, den Kaznelson in einem Falle von Morbus Werlhof hatte, denn er läßt zwei Deutungen zu: Ausschaltung einer Plättchenuntergangsstätte oder Entfernung eines die Plättchenbildung hemmenden Milzhormons.

Bestätigen sich die Befunde Kaznelsons, so ist die Franksche Auffassung der Pathogenese des hämorrhagischen Typhus in einem wesentlichen Punkt als erschüttert anzusehen.

Es gibt nun außer dem Typhus noch andere Infektionszustände, die mit hämorrhagischer Diathese und Thrombopenie einhergehen, von denen einige Beispiele aus der neueren Literatur angeführt seien.

Glanzmann führt als ersten einen Fall von ziemlich akut verlaufender lymphatischer Leukämie auf, bei dem erst in den beiden letzten Wochen das typische Bild eines symptomatischen Morbus Werlhof zu den leukämischen Veränderungen hinzutrat, nach der Annahme des Autors (Sektion fehlt!) zu einem Zeitpunkt, an dem die leukämischen Veränderungen im Knochenmark offenbar einen schon erheblichen Grad erreicht und die Mutterzellen der Plättchen, die Megakaryocyten zum Schwund gebracht haben. In einem zweiten Falle ebenfalls einer lymphatischen Leukämie trat im Anschluß an eine scheinbar erfolgreiche Röntgenbestrahlung die hämorrhagische Diathese mit Plättchenverminderung stärker hervor. Eine Blutung an der Ureterenmündung führte zu Ureterenverschluß und sekundärer Dilatation und Hydronephrose. Der Tod trat rasch ein. Glanzmann nimmt an, daß die unter dem Einfluß der Milzbestrahlung entstandenen Leukotoxine zur hochgradigen Verminderung der Blutplättchen und der Leukocyten und zum Bilde des Morbus Werlhof führten.

Im dritten der von ihm aufgeführten Fälle handelt es sich um einen symptomatischen Werlhof bei der perniciosaähnlichen hämolytischen Anämie eines $4^3/_4$ Jahre alten Kindes.

Weitere nach modernen Gesichtspunkten untersuchte Fälle von symptomatischem Morbus Werlhof finden sich bei Duke.

Im Fall 3 dieses Autors handelt es sich um einen 26jährigen Phthisiker. Es traten ein: Epistaxis, Zahnfleischblutung, Blutung von einem Nietnagel des Daumens, Hämaturie, Meläna und Hämorrhagien von Aoneläsionen des Gesichtes, Petechien an Armen und Beinen.

Die Blutungszeit war enorm verlängert, über 2 Stunden (statt 1 bis 3 Min. normal). Die Plättchenzahl betrug 4000. Die Koagulationszeit war normal, das Gerinnsel nicht retraktil. Die Leukocytenzahl betrug 19000. Differentialzählung: Polyn. 74 Proz., Ly. 16 Proz., Eos. 10 Proz., Bas. 0 Proz.

Symptome und Blutbefunde hielten an, bis eines Tages alle Hämorrhagien ebenso plötzlich aufhörten, wie sie angefangen hatten; ebenso verhielt es sich mit den pathologischen Blutsymptomen.

Wir lassen es unerörtert, ob hier die Purpura ein Tuberkulosesymptom oder ein Akzidens war.

Fall 7 betrifft eine schwere Purpura haemorrhagica bei einem Kind mit Diphtherie.

Die Plättchenzahl betrug 3000, die Blutungszeit war extrem verlängert, das Gerinnsel fest und nicht retraktil. Leukocytenzahl: 75000. Tod nach 2 Tagen. Auf Dukes experimentelle Ergebnisse mit Diphtherietoxin ist bereits an anderer Stelle hingewiesen.

Im Falle 12 eines Mannes mit maligner Syphilis, der an Epistaxis litt, betrug die Plättchenzahl 65000.

Was die Diphtherie betrifft, so weist Duke darauf hin, daß bei Kaninchen der Symptomenkomplex dadurch hervorgerufen werden kann, daß man die Plättchenzahl mit Diphtherietoxin herabsetzt.

Es verlohnt sich, bei dieser Gelegenheit die Stellung, die Duke der Pathogenesefrage gegenüber einnimmt, kurz zu skizzieren. Nach ihm spricht verschiedenes dagegen, daß die Purpura haemorrhagica durch Embolisierung der Gefäße mit agglutinierten Plättchen hervorgerufen wird, wie Hayem und Denys annehmen. Die Abwesenheit von Plättchen erklärt Blutung aus Schnittwunden durch mangelhafte Thrombenbildung. Eine ähnliche Erklärung kann für kleine Purpuraflecken gelten, die auf leichte Traumen zurückgeführt werden, nicht aber für große. Duke nimmt an, daß Petechien und Ekchymosen durch zerrissene Gefäße zustande kommen. „Ob die Gefäße in dieser Krankheit abnorm zerreißlich sind, ist schwer zu sagen.“ „Was die Ätiologie betrifft, so kann man sagen, daß jeder Einfluß, der die Plättchenzahl zu einem Punkte fast völliger Abwesenheit derselben verringert, mögliche Ursache von Purpura haemorrhagica ist.“

Von besonderem Interesse sind weiterhin Fälle von Purpura variolosa, wie sie von F. Riedel mitgeteilt werden. Leider fehlen in der Darstellung der nähere Nachweis des epidemiologischen Zusammenhangs mit sonstigen Variolafällen, sowie die biologische Untersuchung auf Paulsche Körperchen.

Die Erkrankungen, die sämtlich tödlich endeten, betreffen 2 Männer im Alter von 55 und 56 Jahren, sowie eine Frau von 40 Jahren. Die hämatologischen und anatomischen Daten sind folgende:

Im Falle 1 eines 55 jährigen Mannes bestand Leukocytose (47000) mit relativer Lymphocytose, sehr starker Reduktion der polynucleären Neutrophilen (1,03 Proz.) bei Linksverschiebung im Arnethschen Sinne. Erythroblasten zahlreich. Über Plättchen keine Angaben, jedoch wird in der allgemeinen Besprechung darauf hingewiesen, daß die Blutplättchen in

allen Fällen sehr vermindert, kaum vorhanden waren. Ferner sah man im Blutausstrich massenhaft lanzettförmige grampositive Diplokokken von unzweifelhaftem Aussehen der Pneumokokken und ganz vereinzelte grampositive runde Kokken von der Größe der Staphylokokken. Bei der Obduktion zeigte das Sternum auf dem Durchschnitt lebhaft gerötetes Knochenmark, das Femurmark zeigte sich stark fetthaltig, fast ohne leukocytäre Elemente. Die Milz war nicht vergrößert, mäßig derb, die Schnittfläche glatt, die Pulpa graurot, die Follikel undeutlich, Gewicht 192 g.

Im Falle 2 einer 40jährigen Frau bestand ebenfalls Leukocytose (18900, 16300).. Hier sank erst während der Beobachtung die Zahl der polynucleären Neutrophilen auf 27,93 Proz. Normoblasten waren vorhanden, Blutplättchen sehr vereinzelt.

Die bakteriologische Untersuchung des bei einer Temperatur von 37° entnommenen Blutes ergab sehr zahlreiche Pneumokokken.

Bei der Obduktion erwies sich das Knochenmark des Femur hellrot, etwas fetthaltig. „Die polychromen Leukocyten fehlten so gut wie vollständig, Normoblasten und Megaloblasten in enormer Anzahl.“

Im dritten Falle des 56jährigen Mannes bestand ebenfalls Leukocytose (19500) mit Reduktion der polynuclären Neutrophilen bis auf 48,1 Proz. und relativer Lymphocytose. Viele Normoblasten. Die Blutplättchen waren sehr vermindert. Die Blutkultur ergab sehr zahlreiche Kolonien eines nicht hämolysierenden Streptokokkus und zahlreiche Kolonien eines nicht als pathogen bekannten gramnegativen, unbeweglichen, sporentragenden, plumpen, vielfach keulenförmigen Stäbchens. Bei der Obduktion war die Milz sehr klein, das Knochenmark „stark fetthaltig und blutreich“.

Mit der Bewertung werlhofartiger Symptome in einem selbstbeobachteten Dysenteriefall beschäftigt sich eingehend die Dissertation von Ch. Schmidt. Es handelt sich um den bakteriologisch sichergestellten Dysenteriefall (Shiga-Kruse-Dysenterie) bei einer 16jährigen, früher gesunden Patientin mit Ausgang in Heilung. Zur Zeit einer Verschlimmerung des Krankheitszustandes, während die Darmerscheinungen mit erneuter Heftigkeit auftreten, die Temperatur kollapsartig tief liegt, bei kleinem frequentem Puls, treten ausgedehnte Hautblutungen und skorbutartige Erscheinungen der Mundschleimhaut auf. Leichtes Trauma, z. B. Perkussionshammerschlag auf das Sternum, verursacht eine Hautblutung; auch im Urin läßt sich Blut nachweisen. Die Zahl der Thrombocyten ist stark reduziert, sie beträgt auf der Höhe der Störung 2682 im Kubikmillimeter. Die Gerinnungsdauer des Venenblutes, gemessen mit der Hohlperlencapillarmethode von W. Schultz, ist beschleunigt, die Blutungsdauer nach einem Stich in das Ohrläppchen allerdings nur geringfügig verlängert. Während im roten Blutbild sich deutliche Anämiezeichen bemerkbar machen, variiert die Zahl und Zusammensetzung der Leukocyten während der Krankheit nur wenig. Bei stärkster Reduktion der Thrombocyten beträgt die Leukocytenzahl 6000. Differentialzählung ergibt Lymphocyten 27,2 Proz., polynucleäre Neutrophile 61,6 Proz., Monocyten 4 Proz., Eosinophile 7,2 Proz.; zur Zeit der Werlhofsymptome Linksverschiebung

des neutrophilen Blutbildes im Arnethschen Sinne. Die hohen Eosinophilenzahlen sprechen nach der neueren Untersuchung von Ewald für das Vorhandensein einer unkomplizierten Ruhr. Zweifelhaft ist nun, ob die Thrombopenie durch mangelnde Plättchenbildung oder abnorme Plättchenzerstörung hervorgerufen wurde. Der pathogenetische Weg für den Plättchenmangel kann nicht der sein, den Frank für die hämorrhagischen Zustände bei Typhus angenommen hat, denn ein der Typhuserkrankung analoges Verhalten des splenomesaraischen Systems ist für die Ruhr nicht bekannt. Möglicherweise konnte eine toxische Hemmung des Knochenmarks durch Ruhrtoxin bestehen. Die Linksverschiebung des Blutbildes nach Arneth und der reiche Gehalt des Blutes an eosinophilen Zellen und Megakaryocytenkernen sprachen nicht gerade dafür. Wahrscheinlicher war die Annahme einer abnormen Plättchenzerstörung, für deren Erklärung toxische und anaphylaktische Wirkung in Konkurrenz stehen. Stellen wir uns auf den Standpunkt Glanzmanns, so würden wir den Fall einer anaphylaktoiden Purpura vor uns haben, dergestalt, daß bei einem das Maß der Regeneration weit übersteigenden Thrombocytenzerfall ein werlhofähnliches Bild erzeugt wird. Nichts steht aber der Annahme entgegen, daß der supponierte abnorme Plättchenzerfall durch die Ruhrtoxine direkt verursacht ist. Das Blutbild trägt im übrigen zweifelsohne das spezifische Gepräge der Ruhr. Etwas wirklich Entscheidendes und Beweisendes sagen aber alle Faktoren nicht, und man wird sich vor der Hand damit begnügen müssen, den beobachteten Symptomenkomplex als thrombopenische Purpura bei Ruhr zu bezeichnen.

Ein weiterer Fall betrifft eine 23jährige weibliche Person, bei der sich in wenigen Tagen eine akute myeloische Leukämie von lymphoidem Charakter unter Entwicklung schwerster Werlhofsymptome ausbildete und in kürzester Frist zum Exitus führte. Es bestanden Hautblutungen und Schleimhautblutungen: Zahnfleischblutungen, blutiges Erbrechen, blutige Stühle. Die Blutgerinnung war normal; bei leichtem Beklopfen mit dem Perkussionshammer entwickelte sich auf dem Sternum ein handtellergroßer Bluterguß. Die Thrombopenie war sehr hochgradig. Die Obduktion ergab, abgesehen von Blutungen der inneren Organe, graubräunliche Verfärbung des Femurmarkes. Mikroskopisch: Lymphoide Metaplasie. Die Zellen waren als Myeloblasten im Sinne Naegelis anzusehen. Außerdem fanden sich im Knochenmark neben zahlreichen kernhaltigen roten Blutkörperchen spärliche Knochenmarksriesenzellen. Die Frage nach vermehrtem Plättchenuntergang in der Milz war nicht zu beantworten; Man kann wohl nicht annehmen, daß die Verdrängung der Megakaryocyten die alleinige Ursache der Thrombopenie im Blute war, denn sie finden sich — wenn auch spärlich — sogar im neugebildeten metaplastischen Knochenmark. Es ist wahrscheinlich, daß auch eine abnorme Zerstörung der gebildeten Plättchen stattgefunden hat. Vermutlich hat hier dasselbe spezifische Agens, das Ursache der Knochenmarksmetaplasie war, auch zum abnormen Plättchenuntergang geführt.

In einem Falle von hämorrhagischen Masern bei einem 3jährigen Kinde lagen die Kriterien der anaphylaktoiden Purpura vor: Vorhanden-

sein von Hautblutungen, normale Blutungs- und Blutgerinnungszeit, keine abnorme Empfindlichkeit der Gefäße gegen Beklopfen mit dem Perkussionshammer, Plättchen vermehrt.

Die theoretischen Beziehungen dieser Krankheit sind in einem früheren Kapitel erörtert.

## Familiäres Vorkommen der thrombopenischen Purpura. Atypische Fälle.

Bisher lieferte im Falle einer hämorrhagischen Diathese die bloße Tatsache, daß die Blutungstendenz erblich war, einen starken Beweis für den hämophilen und gegen den Purpuracharakter der Störung. Hier schlägt nun eine Arbeit von Alfred F. Heß eine Bresche in unsere bisherigen Anschauungen. Nach Heß gibt es eine hereditäre Purpura; als Beweismaterial seien aus der Arbeit einige Fälle angeführt.

1. Edward G., 11 Jahre, leidet an häufigem Nasenbluten, blutet stark nach Stichen, blutete mehrere Tage nach Zahnextraktion und hat zahlreiche schwarze und blaue Flecken an seinem Körper. Er ist eins von 11 Kindern, von denen 10 Knaben waren. Das Mädchen ist normal. 6 von den Kindern sind gestorben, 3 von ihnen waren Bluter; eines starb an Blutung aus der Nabelschnur, einen Tag alt, ein anderes mit $2^1/_2$ und ein drittes mit 17 Jahren. Von den 4 lebenden Knaben bietet nur dieser Zeichen eines Bluters. Der Vater hatte Zeichen von ungewöhnlicher Blutung seit dem 8. Lebensjahr geboten; er hatte an häufigem Nasenbluten das ganze Leben gelitten und war in gefährdeter Lage infolge einer Zahnextraktion gewesen. Er hat häufig Blutungen in die Haut. Sein Vater und seine Mutter starben im Alter von 75 und 84 Jahren und litten nie an Blutungen. Seine Frau und deren Eltern waren normal.

Dieser Fall wurde als echte Purpura diagnostiziert aus der Tatsache, daß die Plättchen nur 62500 betrugen, das Plasma in 8 Minuten koagulierte und die Blutungszeit verlängert war. Es waren „macroplatelets" vorhanden.

2. Morris G., $6^1/_2$ Jahre, blutete nach Circumcision derart, daß eine Operation nötig wurde. Im Alter von 2 Jahren fiel er und blutete aus dem Lippenfrenulum so, daß ärztliche Hilfe erforderlich wurde. Ungefähr vor 2 Jahren wurde ein Vorderzahn gezogen. Er blutete noch 3 bis 4 Tage und verlor beträchtlich Blut. Kürzlich fiel er und blutete wieder aus der Lippe. Nachdem viele Stillungsmittel angewendet waren, wurde die Blutung durch den Arzt gestillt, indem er etwas von seinem eigenen Blute applizierte.

In dieser Familie sind 7 Kinder, 5 Mädchen und 2 Knaben. Das einzige andere Kind, welches eine hämorrhagische Tendenz zeigt, ist der Knabe von 9 Jahren, der stark blutete nach der Circumcision sowie nach Zahnextraktion. Bei letzterer Gelegenheit blutete er 5 Tage, und viele Ärzte wurden gerufen, um ihn anzusehen. Er hat auch häufiges Nasenbluten. Der Vater des Jungen gibt eine Geschichte starker Blutung nach Circumcision, häufiger Nasenblutungen und exzessiver Blutungen nach Verletzungen. Er hat einen Bruder und eine Schwester, die gesund sind. Seine Frau ist vollkommen gesund, hat 3 Brüder, die nicht bluten. Ihre Eltern hatten keine derartige Störung.

Das Plasma dieses Jungen koagulierte in 10 Minuten. Die Plättchenzahl war 98000, die Blutungszeit verlängert.

3. Lilian P., 18 Jahre alt; häufig Nasenbluten und Purpuraflecken seit dem 12. Lebensjahre. Die Menstruation begann mit 14 Jahren und nahm den Charakter profuser Hämorrhagie an, so daß das Mädchen komatös wurde und eine Transfusion erhielt. 7 Monate später bekam sie Gangrän eines der Finger, der ampu-

tiert werden mußte. Nasenbluten war häufig und Hautecchymosen gegenwärtig. Vor etwas mehr als einem Jahr bestand eine Fußgelenksblutung. Die Menstruation war immer profus und bedrohte letzten Winter zweimal das Leben, so daß Transfusion gemacht werden mußte.

Ihr Vater hatte häufiges Nasenbluten und seine Familie war bekannt als „Nasenbluter". Einer von seinen Brüdern leidet an Nasenbluten, eine Schwester starb an Apoplexie im Alter von 45 Jahren. Ihre Mutter litt immer an blauen Flecken, wie viele Glieder ihrer Familie. Die Schwester der Mutter war ihrem Arzte als Bluterin bekannt und hat 5 Kinder, die alle häufig aus der Nase bluten. Der Bruder der Mutter starb plötzlich im Alter von 35 Jahren an Herzkrankheit. Lilian hat einen Bruder, der 2 oder 3 Tage vor einem Jahr nach Zahnextraktion blutete, einen anderen, der häufig Nasenbluten hat, einen dritten, der häufig schwarze und blaue Flecke hat. Sie hat 2 Schwestern, eine ist normal, die andere hat einen Nävus, der sich über den r. Unterarm und die Hand erstreckt.

Das Plasma dieses Mädchens koagulierte in 6 bis 10 Minuten. Ihre Plättchenzahl war immer unter 100000, zwischen 80000 bis 90000. Ihre Blutungszeit war verlängert, ihre capilläre Resistenzprobe deutlich positiv, ihre Punktionsprobe ebenfalls positiv. Gelegentlich fanden sich morphologisch veränderte Plättchen.

Heß führt weiter aus, daß nach seinen Beobachtungen aus ein- und derselben Familie ein männliches Mitglied Bluter vom hämophilen Typ, ein weibliches vom Purpura-Typ sein kann. Zwei einschlägige Beobachtungen werden von ihm beschrieben. Obwohl es ratsam ist, meint Heß, die echte Hämophilie als eine klar definierte Entität anzusehen und von der Purpura scharf abzusondern, umfassen wahrscheinlich beide Störungen verschiedene Krankheitstypen. Er weist darauf hin, daß es Fälle gibt, die nicht klassifiziert werden können, weil sie charakteristische Zeichen sowohl von Purpura wie von Hämophilie darbieten.

Steiger schildert 2 Fälle, die er als Morbus maculosus Werlhofii bezeichnet, die eine starke Verminderung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, herabgesetzte Viscosität und auffallend kleine Blutplättchenzahl aufwiesen.

Weder Serum- noch Blut- oder Peptoninjektionen hatten bei den Fällen einen günstigen Einfluß. „Fast immer hat man dabei mit einem lokalen Hämatom zu rechnen."

Fall 1 betrifft ein 14jähriges Mädchen, welches immer an Nasenbluten litt. Vor einem Jahre traten vereinzelte rote Flecken am Halse und namentlich zahlreich an den Unterschenkeln auf. Am Tage vor der Aufnahme sehr heftiges Nasenbluten.

Die Untersuchung des großen, blassen, schlank gebauten Mädchens ergab blutendes Zahnfleisch, zahlreiche Blutpunkte am weichen Gaumen und an der Uvula, ferner blutende Lippenrhagaden, Hautblutungen am Halse, der r. Schulter, beiden Oberarmen, beiden Beinen, besonders den Unterschenkeln. Hämaturie. Positive Blutprobe im Stuhl. Wegen zeitweise bestehender leichter Benommenheit wurde auch an Blutaustritte ins Gehirn gedacht. Die Milz war leicht geschwollen. Anamnestisch keine Anhaltspunkte für Hämophilie. Blutbefund: Hämoglobin 64. Rote Blutkörperchen: 3,8 Mill. Weiße Blutkörperchen: 8700. Polyn. 65 Proz., Lymphoc. 31 Proz., Eos. 3 Proz., Übergangsformen 1 Proz., Plättchen 58000 bis 141000. Blutgerinnung aus der Vene nach Morawitz und Bierich stark verzögert. Retractilität des Gerinnsels und Serumabscheidung stark! Blutviscosität nach Heß herabgesetzt.

Im 2. Falle eines 5jährigen Kindes waren die Eltern gesund. Nach Angabe der Mutter blutete es bei der kleinsten Verletzung auffällig lange. Bei einer Zahnextraktion habe der Arzt eine Unterbindung machen müssen.

Seit einigen Tagen bestehen am ganzen Körper zahlreiche blaurote Flecke. Zahnfleischblutungen, Nasenbluten. Ziemlich viel Erythrocyten im Urin. Blut im Stuhl chemisch nachweisbar. Keine Temperatursteigerung, keine Milzschwellung, Blutbefund: Hämoglobin 67. Rote Blutkörperchen: 4,5 Mill., Weiße Blutkörperchen 4800. Polyn. 73 Proz., Lymphoc. 21 Proz., Eos. 4 Proz. Übergangsz. 1,5 Proz., Basophile 0,5 Proz. Starke Verzögerung der Gerinnungsfähigkeit des venösen Blutes nach Morawitz und Bierich. Plättchen 120000 bis 170000, also herabgesetzt. Retractilität des Gerinnsels und Serumabscheidung stark. Blutviscosität nach Heß herabgesetzt.

Als weiteres Beispiel der Beziehungen des Morbus Werlhof zur Hämophilie kann man den Fall Glanzmanns, eines 9jährigen Jungen mit Bluterheredität und zahlreichen anamnestischen Daten für das Bestehen einer hämorrhagischen Diathese anführen. Die Blutuntersuchung ergab in diesem Falle erheblich verlängerte Blutungszeit und Blutgerinnungszeit. Der Blutkuchen preßte kein Serum aus. Das Salzplasma nach Wooldridge-Nolf blieb 24 Stunden ungeronnen, trotz Dotterzusatz. Es bestanden ferner anämische Erscheinungen mit Leukopenie und Lymphocytose sowie Verminderung der Plättchen.

Bezüglich weiterer Fälle erinnert Glanzmann an eine Beobachtung von Grósz, die seiner Ansicht nach als Werlhof zu deuten ist, bei der Großvater und Vater hämophile Erscheinungen gezeigt hatten. Auch Beobachtungen von Schelble und Hayem sollen hereditäre Momente aufweisen.

Klinger schildert folgenden Fall.

Frau K., 65 Jahre alt. Anamnese ergibt deutliche hämophile Merkmale: Bei Verletzungen stets sehr lange Blutungen, namentlich nach Zahnextraktionen. Menstruation immer sehr lange, 16 bis 18 Tage. Mehrmals Geburten, die normal verliefen, wenn auch mit angeblich größeren Blutverlusten. Menopause normal. Mutter der Pat. soll ebenfalls an langen Menstruationsblutungen gelitten haben, ebenso eine Schwester. Der Vater, 2 Brüder und 5 andere Schwestern sind dagegen normal, ebenso 2 gesunde Kinder. Früher Lues, daher zweimal Totgeburten. Pat. leidet seit 8 Tagen an unstillbarem Nasenbluten, sucht deshalb schließlich die chirurgische Klinik auf. Status nichts Besonderes, stark anämische gelbliche Hautfarbe, graziler Bau. Milz und Leber ohne Befund. Durch Tamponade kann die Blutung meist gestillt werden, beim Weglassen des Tampons setzt sie wieder von neuem ein. Nasenschleimhaut ist (in blutungsfreier Zeit untersucht) eher blaß, keine dilatierten Gefäße („Sympathicuslähmung" also nicht anzunehmen), zu bemerken! Blutentnahme etwa 8 Tage nach Aufnahme der Patientin, während die Nasenblutungen fortdauern, immer mit Unterbrechungen, ergibt: Blut ist sehr dünnflüssig, mit stark gesteigerter Gerinnbarkeit. Gerinnt im Paraffinglas wenige Minuten nach Entnahme aus der Vene. Im Glasröhrchen fast sofort. Retraktion des Koagulums fehlt vollständig.

Das Blutbild ergibt neben mäßiger Anisocytose nichts Besonderes, hingegen fast vollständiges Fehlen der Plättchen (kaum ein sicheres in 20 bis 25 Gesichtsfeldern). Die Blutungszeit ist nach tieferem Einstich in die Fingerbeere annähernd normal. (Stehen nach 5 bis 6 Minuten.) Pat. gibt hierbei an, daß sie aus einer gleich starken Verletzung in früheren Zeiten stundenlang geblutet hätte. Wir sehen hier somit, sagt Klinger, auf zweifellos hämophiler Grundlage eine hämorrhagische Diathese sich

entwickeln, die neben immer wieder auftretenden Blutungen der Nasenschleimhaut normale Blutungszeit, erhöhte Blutgerinnbarkeit und Plättchenschwund als wesentliche Symptome aufweist und daher unter die „Thrombopenien" einzureihen wäre.

Auf die Fälle von Peutz sei hier nur kurz verwiesen.

Alle diese Beobachtungen zeigen, daß es für die Zukunft eigentlich nicht mehr angängig ist, Bluterstammbäume aufzustellen, ohne jedes befallene Mitglied der Familie nach modernen Gesichtspunkten untersucht zu haben.

## Allgemeine Therapie der Purpura.

Die allgemeine Therapie der Purpura befaßt sich einmal mit solchen Mitteln, die man für geeignet hält, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes zu beeinflussen. Von diesem Gesichtspunkte aus muß ihre Anwendung als zwecklos bezeichnet werden, aus zweierlei Gründen: Erstens geht keine Form von Purpura mit einer ins Gewicht fallenden Störung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes einher, und zweitens kann es von den angewandten Mitteln bis zu einem gewissen Grade für erwiesen gelten, daß sie die Gerinnungsfähigkeit des Blutes in vivo überhaupt nicht beeinflussen. In erster Linie gilt dies für die Kalktherapie, für die ich mit meiner Hohlperlencapillarmethode in der Lage war, den Beweis zu erbringen, daß bei einer innerlichen Applikation — geprüft wurde Calcium lacticum — eine Wirkung auf die Blutgerinnungsfähigkeit nicht zustande kommt. Auch für Gelatine möchte ich dasselbe geltend machen, denn wenn ich auch selbst in einzelnen Fällen, in denen bei Blutung zu therapeutischen Zwecken Gelatine injiziert wurde, nach der Injektion eine Beschleunigung konstatierte, so war dieses Verhalten nicht konstant, und derartige Versuche können nicht eher als beweisend angesehen werden, als bis das noch ungeklärte Verhältnis zwischen Blutung und einer etwa durch die Blutung selbst verursachten Veränderung der Gerinnungszeit genügend erforscht ist. Eine andere Frage ist es, ob man sich von der viscositätssteigernden und plättchenagglutinierenden Wirkung der Gelatine etwas zu versprechen hat.

Ebensowenig bin ich überzeugt, daß Serum die Blutgerinnungsfähigkeit auch nur einigermaßen nachhaltig beschleunigt. Wohl aber kann es vorkommen, daß die Injektion derartiger Flüssigkeiten direkt Anlaß zu großen lokalen Blutergüssen gibt, wenn sie bei thrombopenischer Purpura injiziert werden, bei denen ein schlechter Gefäßschluß statthat. Das Blut strömt in den durch die Injektion geschaffenen, mit Flüssigkeit gefüllten Raum, und die Bedingungen für die Gerinnung des ergossenen Blutes werden verschlechtert, wenn hieraus eine stärkere Verdünnung seines Fibrinogens resultiert.

Auch der Versuch, die Blutgerinnungszeit durch intravenöse Applikation von Thrombokinase zu steigern, ist meiner Ansicht nach ein untauglicher Weg, denn schon Alexander Schmidt, der den Wirkungsmechanismus der zymoplastischen Substanzen kannte, deren Begriff sich im wesentlichen mit dem der Thrombokinase deckt, hatte sich davon über-

zeugt, daß bei einer intravenösen Applikation eigenartige Schwankungen der Gerinnungsfähigkeit des Blutes auftreten. Er beobachtete als Folge der Injektion eine plötzlich ungeheuer gesteigerte Gerinnungstendenz des Blutes, die aber nur kurze, oft nur nach Sekunden zu bemessende Zeit anhielt, um dann in ihr Gegenteil, in einen Zustand herabgesetzter oder gar aufgehobener Gerinnungsfähigkeit umzuschlagen. Mit Hilfe meiner Methode konnte E. Fischer diese Verhältnisse kurvenmäßig zur Darstellung bringen. Er stellte aus Meerschweinchenlungen und -lungenpulver einen Extrakt her, der eine die Blutgerinnung im Sinne Alexander Schmidts verändernde Wirkung ausübte, die sich bei dieser Applikation mit einer toxischen kombinierte. Wurden reichliche Dosen von Thrombokinase injiziert, so traten stärkste Dyspnoe, größte Beschleunigung der Herzaktion, heftige, meist klonische Krämpfe auf und der Tod erfolgte nach 2 bis 8 Minuten. Trat der Tod in der Phase der verkürzten Gerinnungszeit ein, so fanden sich bei der Sektion Thromben im Herzen und in den Lungenarterien. Lokal angewandt ist Thrombokinase dagegen unbedenklich und ein ausgezeichnetes Blutstillungsmittel. Das Koagulen Kocher-Fonio, das angeblich aus Blutplättchen gewonnen wird, eignet sich für eine derartige Applikation. Auch das Cephalin gehört hierher.

Wenn mit diesen Mitteln, ferner mit Serum, Gelatine und Pepton bei subcutaner oder intravenöser Applikation Erfolge erzielt wurden, so tut man gut, nach anderen Erklärungsmöglichkeiten zu suchen. Für die anaphylaktoide Purpura denkt Glanzmann an eine „Desensibilisierung" im Sinne der Anaphylaxielehre. Er denkt an einen unspezifischen Schutz, wie ihn Pepton, artfremdes Serum im Tierversuch beim präparierten Tier hervorrufen.

Die Kalktherapie versucht man dadurch zu retten, daß man nach den Untersuchungen von Chiari und Januschke in den Kalksalzen eine Art gefäßdichtendes Agens erblickt.

Fast noch weniger aussichtsvoll als die bisher erwähnten Faktoren ist die allgemeine Anwendung der eigentlichen Hämostyptica: Adrenalin, Secale cornutum usw. Hier kann es zweifellos durch eine Addition von Giftwirkungen zur Verstärkung der Blutung kommen. Max Wolf beobachtete im Anschluß an Secale cornutum bei orthostatischer Purpura starke Blutausscheidung im Urin, beträchtliche Störung des Allgemeinbefindens und Fieber. Ich selbst sah in einem Falle von Masern am Tage nach einer Adrenalininjektion das Exanthem hämorrhagisch werden.

Für die Therapie der anaphylactoiden Purpura sind die Antipyretica zu nennen. Bei P. abdominalis ist Atropin wirksam.

Arsen ist bei den verschiedenen Formen von Purpura mit Nutzen gegeben worden. Der Erfolg der Vaccinetherapie ist nach Don zweifelhaft, nach Bruce, wie ich Dons Ausführungen entnehme, schädlich.

Ohne sich Vorstellungen über den komplizierteren Mechanismus zu machen, griff man schon in früheren Zeiten zur Bluttransfusion. Neuere Autoren legen besonderen Wert darauf, undefibriniertes Blut mit vollem Plättchengehalt zur Transfusion zu benutzen, in der Hoffnung, durch den direkten Ersatz der transfundierten Plättchen die Blutungsneigung zu

beeinflussen. Technisch ist dies auf zweierlei Wegen möglich: durch direkte Bluttransfusion von der A. radialis des Spenders in die V. cubitalis des Empfängers oder nach Auffangen des Blutes in Hirudin oder in Natriumcitrat. (Schrumpf), Ottenberg und Libmann führten 12 direkte Transfusionen bei 9 Fällen von Purpura haemorrhagica aus. 2 der Patienten starben unbeeinflußt, abgesehen vom Erfolg des temporären Blutersatzes, 6 erholten sich vollständig, eine Patientin verließ das Krankenhaus ungebessert. Das prompte Aufhören der Hämorrhagien war in den meisten Fällen auffallend. Diese Erscheinung läßt keinen Zweifel, daß außer dem Erfolg des Blutersatzes ein bestimmter Heilwert vorhanden war. Worauf der Heilwert beruht, ist noch nicht völlig klar, zweifellos hat er nichts mit der Wiederherstellung der Blutgerinnung zu tun, denn bei Purpura haemorrhagica gerinnt das Blut normal. Die Anhänger der Auffassung, daß die Gegenwart der Plättchen von organischem Nutzen bei der Blutstillung ist, werden geneigt sein, den Heilwert der direkten Bluttransfusion mit der frischen Blutzufuhr in Zusammenhang zu setzen. Es ist aber zu berücksichtigen, daß die Lebensdauer der Plättchen sehr gering ist, und daß die durch die Transfusion erhöhte Plättchenzahl nach wenigen Tagen wieder auf den früheren Wert zurücksinkt. Trotzdem bleibt die Besserung der Blutungsneigung bestehen. Nur in 2 Fällen von Purpura haemorrhagica post partum waren die Hämorrhagien ganz unbeeinflußt durch ziemlich große Transfusionen. Die Autoren rechnen mit der Möglichkeit, daß die Pathogenese dieser Fälle different von anderen ist.

Bemerkenswert ist eine Notiz von Duke, die sich auf Transfusionen bei Purpura haemorrhagica bezieht. Er sagt: „Keiner der Patienten zeigte eine so ausgesprochene Blutungstendenz nach der Transfusion wie vorher, selbst nachdem die Plättchenzahlen zu ihrem früheren Niveau herabgesunken waren. Dies sprach sich sowohl in der Blutungszeit wie in den spontanen Hämorrhagien aus.“ Hieraus geht, wie ich noch einmal betonen möchte, meines Erachtens hervor, daß die Verkettung von Blutungszeit und Blutplättchenzahl nicht mit einfachen, quasi mechanischen Betrachtungen abgetan werden kann, sondern wahrscheinlich eine kompliziertere ist.

Die Heilergebnisse erinnern an diejenigen bei perniziöser Anämie. Nach den von mir durchgeführten Untersuchungen kann man damit rechnen, daß bei Fehlen von Isohämolysinen und Isohämagglutininen der weitaus größte Teil der transfundierten Erythrocyten erhalten bleibt. Trotzdem ist es jedem Kliniker geläufig, daß der Erfolg mit der Reaktion des Organismus steht und fällt. Der Erfolg der Transfusion ist nach wenigen Tagen erloschen, falls nicht eine Reaktion mit Beteiligung des Knochenmarkes einsetzt. Diese kann allerdings einen solchen Grad annehmen, daß eine lange anhaltende Besserung herbeigeführt wird. Wenn dabei von Reaktion gesprochen wird, so ist das weiter nichts als eine Umschreibung der Tatsache, daß sich neues Blut bildet und erhält, denn weshalb dem deletären Anämisierungsprozesse Einhalt getan wird, bleibt ungeklärt. Ebenso ist wohl anzunehmen, daß auch die

Bluttransfusion beim Morbus Werlhof die Krankheit auf einem noch unbekannten Wege beeinflußt. Es wäre interessant, nicht nur die Wirkungen der direkten und indirekten Bluttransfusionen miteinander zu vergleichen, sondern auch solche mit gewaschenem Blut, also lediglich mit suspendierten Erythrocyten auszuführen, eine Art der Transfusion, die, wie bei mir M. Levy gezeigt hat, ebenfalls ausgezeichnete Resultate geben kann. Nicht ohne Interesse ist es, zu erwähnen, daß ein therapeutischer Effekt beim Werlhof auch durch intramuskuläre Injektionen erzielt werden konnte, also auf einem Wege, durch den offenbar eine direkte Vermehrung der Blutplättchenzahl nicht herbeigeführt werden kann. Emsheimer beschreibt den Fall eines $5^1/_2$jährigen Knaben, der zunächst mit Hauterscheinungen erkrankte und dann Zahnfleischblutungen bekam, am 10. Tage Hämaturie. Subcutane Injektionen von Pferdeserum waren ohne Erfolg. 20 ccm frisches ganzes Blut von einem Verwandten intramuskulär injiziert, führte diesen herbei. Ungefähr 12 Stunden nach der Injektion wurde der Urin, der für 7 Tage dunkelbraun, zuweilen fast schwarz gewesen war, viel heller in der Farbe, 4 Stunden später, d. s. 16 Stunden nach der Injektion, entleerte das Kind Urin, der für das Auge vollkommen klar war und nur mikroskopisch noch einige rote Blutzellen enthielt. 10 Tage nach der Injektion enthielt keine Probe auch nur mikroskopisch Blut. Die Besserung im Verhalten der Haut war zwar weniger auffallend, aber ebenso stetig wie ausgesprochen.

Eine sehr interessante Bereicherung hat die Therapie durch Kaznelson erfahren, der zum erstenmal im Oktober 1916 den Beweis erbrachte, daß der Morbus Werlhof erfolgreich mit Milzexstirpation behandelt werden kann.

Es handelte sich um eine 36jährige Frau, die am 29. VI. 1916 mit schwerstem Nasenbluten in die Klinik gebracht wurde. Der Körper war übersät mit kleinen Petechien und zahlreichen großen Suffusionen. Sie gab an, schon seit ihrer frühesten Jugend an einer Tendenz zu Blutungen gelitten zu haben, die sich bis zum Jahre 1906 nur in häufigem starkem Nasenbluten und Auftreten von blauen Flecken bei auch nur geringer äußerer Gewalt kund tat. Die Menses, die im 15. Lebensjahre begannen, waren immer sehr stark und langdauernd (5 bis 9 Tage). Anfang Juni 1906 begann sie im Anschluß an eine Periode, ohne daß sie eine besondere Ursache angeben könnte, heftig aus dem Genitale zu bluten, gleichzeitig trat Nasen- und Zahnfleischbluten auf und reichlich kleinste Hämorrhagien zeigten sich zum ersten Male in der Haut. Neun Wochen lang dauerte die Genitalblutung ohne Aufhören mit wechselnder Stärke an, trotzdem verschiedene Styptica (Styptizin, Gelatine) angewendet wurden. Immer wieder mußte die Vagina tamponiert werden, manchmal mit Adrenalintampons, ohne daß der Erfolg andauernd gewesen wäre. Während dieser Periode der Erkrankung sank die Zahl der Erythrocyten bis 940000, der Hämoglobingehalt auf ca. 10 Proz. Vom September 1906 an erholte die Patientin sich wieder. Ihr Körpergewicht nahm innerhalb von $^3/_4$ Jahren von 48 kg (kurz nach den schweren Blutungen) auf 82 kg zu. Die Hautblutungen verschwanden jedoch nie mehr ganz und häufig hatte die Patientin auch Nasenbluten. 1910 machte sie eine Geburt durch, bei der sie wieder sehr stark blutete. Seit dieser Zeit waren die Menstrualblutungen so heftig, daß ihr vom Arzt häufig Ergotin verordnet wurde. 1913 hatte sie wieder eine Attacke starker Menorrhagien, die jedoch die Heftigkeit der ersten Attacke nicht erreichte und nach etwa einem Monat abklang. Die Neigung zu Blutungen blieb jedoch weiter bestehen. Ende Juni 1916 trat der dritte schwere Anfall ein; nach Ansicht der

Patientin infolge außergewöhnlicher Anstrengung beim Wäschewaschen. Diesmal stand das unstillbare Nasenbluten im Vordergrund.

Pat. hat als Kind die Blattern überstanden. Aus der Familiengeschichte ist bemerkenswert, daß eine Schwester und die Mutter an Tuberkulose starben. Der Vater soll als Kind häufig Nasenbluten gehabt haben.

Das Blut zeigt morphologisch: Rote 3792000, Sahli corr. 60, Färbeindex 0,70; weiße 6710; Neutrophile 5260 (78,4 Proz.), Lymphocyten 1110 (16,6 Proz.), Eosinophile 40 (0,6 Proz.), Mastzellen 40 (0,6 Proz.), Monocyten 250 (3,8 Proz.), spärliche Myelocyten und Normoblasten. Die Zahl der Blutplättchen beträgt 200 im Kubikmillimeter, und zwar sind die Blutplättchen fast ausschließlich Riesenformen. Im gefärbten Ausstrichpräparat findet man eine geringe Färbbarkeit der Erythrocyten, leichte Poikilocytose, vereinzelte Mikrocyten und polychromatische Erythrocyten.

Die Gerinnungszeit, d. h. die Zeit des ersten Ausfallens von Fibrinfäden, ist, mit dem Apparate von Bürker bestimmt, drei Minuten, also wie gewöhnlich nach größeren Hämorrhagien verkürzt.

Eine in einem capillaren U-Röhrchen aufgefangene Blutprobe zeigt auch nach 48 Stunden keine Retraktion des Blutkuchens.

Im Harn sind die Eiweiß-, Zucker-, Diazo-, Indicanreaktion negativ, dagegen die Ehrlichsche Aldehydprobe positiv. (Vermehrung des Urobilinogens wahrscheinlich infolge der Resorption der großen Blutextravasate.) Im Sediment außer Vaginalepithelien auch Erythrocyten.

Verlauf: Die Patientin hatte die erste Zeit ihres klinischen Aufenthalts häufig subfebrile Temperaturen, die aber allmählich aufhörten. In $3^1/_2$ Monaten trat nur sehr langsam eine ganz unvollkommene Besserung ihres Zustandes ein. Die Patientin wagte sich während dieser ganzen Zeit nicht im Bett aufzusetzen aus Furcht vor dem Stärkerwerden der Blutungen. 6 Wochen lang mußte man fortwährend die Nasenhöhle von vorne und rückwärts tamponiert lassen. Styptica (10 ccm 6 prozentiger Kochsalzlösung intravenös, 5 ccm Milch intraglutäal, Calcium) hatten keinen besonderen Effekt. Erst nach 6 Wochen hörte das Nasenbluten, wahrscheinlich infolge der fast vollkommenen Bewegungslosigkeit, welche die Patientin bewahrte, auf. Die Hautblutungen traten aber während der ganzen Zeit immer wieder von neuem auf. Das Zahnfleisch war immer von einer blutigen Flüssigkeit bedeckt. Am 11. September traten ganz unvermittelt heftige Kopfschmerzen und häufiges Erbrechen auf, die mehrere Tage lang andauerten und sich nur allmählich besserten. Als Ursache dieser Symptome wurden Hämorrhagien in den Hirnhäuten vermutet.

Der Blutbefund änderte sich nur insofern, als anfangs die Erythrocytenzahl bis auf 3100000 sank, der Hämoglobingehalt auf 51 (Sahli corr.) und erst später sich allmählich wieder hob. An Stelle der normalen Leukocytenzahl im Anfang trat Leukopenie bis 2760 Leukocyten im Kubikmillimetes ein — ein Zeichen der beginnenden Erschöpfung des Knochenmarks. Die Blutplättchenzahl stieg höchstens bis 600 pro Kubikmillimeter. Der Blutkuchen blieb fast bei jeder Untersuchung irretraktil.

Mit Einwilligung der Patientin wurde die bei der Untersuchung 3 Querfinger unterhalb des linken Rippenbogens als mäßig derber Tumor hervorreichende Milz exstirpiert. Der Erfolg war überraschend und übertraf die kühnsten Erwartungen. Bei der Blutuntersuchung, die am zweiten Tage nach der Operation vorgenommen wurde, fiel sogleich auf, daß trotz tiefen Einstiches mit der Franckeschen Nadel nicht ein einziger Blutstropfen herausquoll, während früher leisester Einstich genügt hatte, um weit mehr als genug Blut für die Untersuchung zu erhalten. Die Betrachtung des Blutpräparates (besonders schön bei Vitalfärbung) brachte die Erklärung: Die Zahl der Thrombocyten war von ca. 300 vor der Operation auf weit über $^1/_2$ Million im Kubikmillimeter gestiegen, und

zwar waren hauptsächlich Blutplättchen von normaler Größe zu sehen. Ein entsprechendes Resultat ergab die Prüfung der Retraktilität: Bereits nach 20 Minuten begann der Blutkuchen von der Wand des U-Röhrchens sich loszulösen und füllte nach einer Stunde nur noch ein Viertel der Weite des U-Röhrchens aus.

Fast gleichzeitig mit der Entfernung der Milz war die Neigung zu Blutungen vollkommen verschwunden. Die Blutplättchen überschwemmten bald in großer Menge das Blut: Die Hyperfunktion der Megakaryocyten, die früher die starke Thrombolyse auszugleichen suchten, kam nun durch die übernormale Zahl der Blutplättchen zum Ausdruck.

Nach brieflicher Mitteilung des Herrn P. Kaznelson vom 22. März 1918 befindet sich diese Patientin noch vollkommen wohl. Es besteht nicht die geringste Neigung zu Blutungen. Die Blutplättchenzahl ist relativ hoch: ca. 120000. Die Retraktion des Blutkuchens ist normal.

Seiner Mitteilung entnehme ich des weiteren einen zweiten Fall, ein 25 jähriges Mädchen betreffend, das etwa 6 bis 7 Jahre an schwersten Blutungen litt und dauernd eine sehr starke Anämie aufwies. Es wurde Nov. 1916 operiert und auch hier Besserung erzielt, wenn auch nicht so maximal wie in Fall 1. Blutplättchen vor der Operation ca. 300, jetzt ziemlich konstant ca. 13000. Es besteht zur Zeit nur Purpura simplex und keine Schleimhautblutung mehr. Die extreme Anämie ist vollkommen geschwunden; die Patientin, die jahrelang zu jeder Arbeit unfähig war, ist jetzt vollständig arbeitsfähig.

Im dritten Fall eines 12 jährigen Mädchens, das im Dezember 1916 operiert wurde, nachdem es schon jahrelang an Blutungen litt, besteht jetzt ebenfalls nur noch eine Purpura simplex. Die Blutplättchenzahl beträgt das 15- bis 20 fache des Wertes vor der Operation.

Der Parallelismus mit der Therapie der perniziösen Anämie liegt auch hier auf der Hand, indessen ist nach Kaznelsons Mitteilung der postoperative Anstieg der Blutplättchen beim Morbus Werlhof weit intensiver als bei der perniziösen Anämie. Die Kranken sind allerdings wohl nicht als geheilt anzusehen, aber einer durchgreifenden Besserung zugeführt, und zwar anhaltender als bei der perniziösen Anämie, bei der sich der Erfolg des Eingriffs im großen und ganzen nach einer Anzahl von Monaten erschöpft.

Kurz verwiesen sei noch auf die neuere Publikation von Schmidt, die sich den Ausführungen Kaznelsons anfügt.

Das Aufhören der Blutungen nach Milzexstirpation erklärt sich einfach, wenn man von der Annahme ausgeht, daß die Hämorrhagien Folge des Plättchenmangels sind und daß infolge des Eingriffes eine knochenmarkshemmende Hormonquelle bzw. eine Plättchenzerstörungsstätte eliminiert wurde. Bringt man dagegen Plättchendefekt und Blutungen in eine koordinierte Stellung zueinander, so erhebt sich das Postulat einer Rolle der Milzwirkung im Bereiche der Regulierung des allgemeinen Blutgefäßsystems. Eine solche Funktion ist bisher unbewiesen, aber vielleicht der Erwägung wert!

# III. Entwicklung und gegenwärtiger Stand unserer Kenntnisse über die Soorkrankheit.

Von

**Rudolf Fischl-Prag.**

---

## Literatur.

1. Audry, Ch., L'Évolution du Champignon du Muguet. Rev. de méd. 7 1887. S. 586.
2. Baginsky, A., Über Soorkulturen. Deutsche med. Wochenschr. 1885. Nr. 50.
3. Berg, F. Th., Über die Schwämmchen bei Kindern, deutsch von G. v. d. Busch, Bremen, J. G. Heyse. 1848.
4. Bohn, H., Die Mundkrankheiten des Kindes, Leipzig, W. Engelmann. 1866.
5. — Artikel: Soor in Gerhardts Handb. d. Kinderkrankh. 4. Abt. 2. S. 81. Tübingen, H. Laupp, 1880.
6. Brandenberg, Angina oidica bei Erwachsenen. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 23. 1893. S. 709.
7. Cao, G., Oidien und Oidienmycose. Zeitschr. f. Hyg. 34. 1900. S. 282.
8. Charrin, L'Oidium albicans agent pathogéne général; mécanisme des accidents. La Semaine médicale. 15. 1895. S. 247.
9. — et Ostrowsky, L'Oidium albicans agent pathogène général. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1896. S. 743.
10. Chirai et Sartori, Sur la présence de l'Endomyces albicans, parasite du muguet, dans l'intestin des enfants qui ne sont pas nourris au sein. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1907. 1. S. 207.
11. Cohendy, F., Sur le traitement du muguet chez le nouveau-né, Thèse de Paris. 1899.
12. Comby, J., Artikel: Muguet im Traité des Maladies de l'Enfance. Herausgegeb. von Grancher-Comby. 2. Aufl. 2. S. 25. Paris, Masson u. Co. 1904.
13. Concetti, L., Biologie et pathogénie du Muguet. Arch. de méd. des enf. 3. 1900. S. 449.
14. Denecke, Ein Fall von Soorinfektion als Beitrag zur Pathogenese des Soor. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 62. 1902. S. 548.
15. Döderlein, A., Das Scheidensekret. Leipzig, E. Besold. 1892.
16. Epstein, A., Über Soor bei Kindern. Prag. Mediz. Wochenschr. 1880. Nr. 5.
17. — Vulvite et Vulvovaginite im Traité des Maladies de l'Enfance. Herausgegeb. von Grancher-Comby. 2. Aufl. 2. Paris, Masson u. Co. 1904.
18. Ernst, P., Über eine Nierenmycose und das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Pilzformen bei Diabetes. Virchows Arch. 137. 1904. S. 486.
19. Escherich, Th., Der Borsäureschnuller, eine neue Behandlungsmethode des Soor. Therapie der Gegenwart. 1899. Sonderabdruck.
20. Fischer, B. u. Brebeck, C., Zur Morphologie und Biologie und Systematik der Kahmpilze, der Monilia candida Hansen und des Soorerregers. Jena, G. Fischer. 1894.

21. Fischer, J., Soor des weiblichen Genitales. Wien. Klin. Wochenschr. Jahrg. 9. 1896. S. 1168.
22. Fischl, R., Statistischer Beitrag zur Frage der Prophylaxe der Mundkrankheiten beim Säugling. Prag. med. Wochenschr. 1886. Nr. 41.
23. — Die Entwicklung und der gegenwärtige Stand unserer Kenntnisse über den Soor. Zentralbl. f. Kinderheilk. 1. 1887. S. 321.
24. — Verfahren zur Herstellung mikroskopischer Präparate aus Reagenzglaskulturen. Die Anfertigung von wirksamen mit Mikroorganismen imprägnierten Fäden. Fortschritte der Medizin. 5. 1887. Nr. 20.
25. Freudenberg, A., Über Soor bei gesunden Erwachsenen. Zentralbl. f. klin. Med. 1886. Nr. 48.
26. Freyhan, Über Pneumonomycosis. Berlin. klin. Wochenschr. 28. 1891. S. 1192.
27. Galippe, Note sur un champignon, développé dans la salive humaine. Journ. de l'Anatomie. 30. 1885. S. 538.
28. Giulini, P., Soor der Vulva. Zentralbl. f. Gynäkol. 9. 1891. S. 1049.
29. Golliner, Soor der Vulva. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 50.
30. Grasset, H., Étude d'un champignon pyogène, parasite de l'homme. Arch. de méd. expérim. 5. 1893. S. 664.
31. Grawitz, P., Beiträge zur systematischen Botanik der pflanzlichen Parasiten mit experimentellen Untersuchungen über die durch sie bedingten Krankheiten. Virchows Arch. 70. 1877. S. 546.
32. — Die Stellung des Soorpilzes in der Myoologie der Kahmpilze. Ebenda. 73. 1878. S. 147.
33. — Über die Parasiten des Soors, des Favus und Herpes tonsurans. Ebenda. 103. 1886. S. 393.
34. Grenet et Fargin-Fayolle, La Pratique des Maladies des Enfants. 2. S. 67. Paris, B. Baillière et Fils. 1910.
35. Grosz, J., Beiträge zur Pathogenese, Prophylaxe und Therapie des Soor bei Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk. 42. 1896. S. 177.
36. Guiart, J., Les Métastases du Muguet. Rev. de méd. Festschr. f. Lépine. 1911. S. 330.
37. Guidi, G., Mughetto, Micologia e Metastasi del Mughetto. Firenze, Stabilimento tipografico Fiorentino. 1896.
38. Hausmann, Die Parasiten der weiblichen Geschlechtsorgane. Berlin, A. Hirschwald. 1870.
39. Heidsieck, Nachweis des Soorpilzes in diphtherieverdächtigen Rachenausstrichen. Zentralbl. f. Bakteriol. 54. 1. Abteil. 1910. S. 108.
40. Heller, A., Beitrag zur Lehre vom Soor. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 55. 1895. S. 123.
41. Herff, O. v., Über Scheidenmycosen. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Nr. 137. Gynäkol. Nr. 52. Leipzig, Breitkopf u. Härtel. 1894—1897.
42. Herzfeld, J., Zwei Fälle von Mycose. Berlin. klin. Wochenschr. 1897. Nr. 45. S. 990.
43. Heubner, O., Über einen Fall von Soor-Allgemeininfektion. Deutsche med. Wochenschr. 19. 1903. S. 581.
44. Hiebler, E. v., Über einen Fall von Pyämie mit Soorinfektion. Zentralbl. f. Bakteriol. 36. Abteil. 1. 1904. S. 505.
45. Hiekel, R., Beiträge zur Morphologie und Physiologie des Soorerregers. Sitzungsber. d. Kais. Akad. d. Wissensch., mathemat.-naturwissenschaftl. Klasse. 115. 1906. S. 159.
46. Hoenerkopff, S. A., De natura vegetabili ac diagnosi aphtharum. Gryphiae, typis Fr. G. Kunike. 1843.
47. Hutinel et Nobécourt, Les Maladies des Enfants. 3. S. 60. Paris, Asselin et Houzeau. 1909.
48. Ibrahim, J., Über eine Soormycose der Haut im frühen Säuglingsalter. Arch. f. Kinderheilk. 55. S. 91.

49. Jacobitz u. Kayser, H., Säurefeste Bacillen in Blasinstrumenten und ihre Bedeutung für die Diagnostik. Münch. med. Wochenschr. 1910. S. 1175.
50. Kehrer, F. A., Über den Soorpilz. Heidelberg, C. Winter. 1883.
51. Klemperer, G., Über die Natur des Soorpilzes. Zentralbl. f. klin. Med. 6. 1885. S. 849.
52. — Über den Soorpilz. Inaug.-Dissert. Berlin, G. Schade. 1886.
53. Langerhans, R., Ein Fall von Soor des Oesophagus mit eitriger Entzündung der Schleimhaut. Virchows Arch. 109. 1887. S. 352.
54. Legay et Legrain, Tuberculose pulmonaire et Muguet. Arch. gén. de méd. Sept. 1883. Ref. im Zentralbl. f. Bakteriol. 14. 1893. S. 701.
55. Levy, F., Soorangina. Berl. klin. Wochenschr. 1916. S. 1129.
56. Macé, O., Le Muguet à forme levure chez le nouveau-né. L'Obstétrique. 8. 1903. S. 518.
57. Maresch, R., Zur Kenntnis der Soormycose des Magens. Zeitschr. f. Heilk. 1907. Pathol. anatom. Teil. S. 145.
58. Moro, E., Soor im Handb. d. Kinderheilk. Herausgegeb. von Pfaundler u. Schloßmann. II. Aufl. 3. S. 19. Leipzig, F. C. W. Vogel. 1910.
59. Parrot, J., L'Athrépsie, Leçons recueillies par le Dr. Troisier. Paris, G. Masson. 1877.
60. Plaut, H. C., Beitrag zur systematischen Stellung des Soorpilzes in der Botanik. Leipzig, H. Voigt. 1885.
61. — Neue Beiträge zur systematischen Stellung des Soorpilzes in der Botanik. Ebenda. 1887.
62. — Die Hyphenpilze oder Eumyceten. Handb. d. path. Mikroorg. Herausgegeb. von W. Kolle und A. Wassermann. Jena, G. Fischer. 1902. Heft 4 u. 5.
63. — Dasselbe in II. Aufl. 1913.
64. — Soor in: Spezielle Pathol. u. Therapie inn. Krankheiten. Herausgegeb. von F. Kraus u. Th. Brugsch, Berlin u. Wien, Urban u. Schwarzenberg. 1913. 2. Abt. II. S. 390.
65. Rabinowitsch, L., Untersuchungen über pathogene Hefearten. Zeitschr. f. Hyg. 21. 1896. S. 11.
66. Rajat et Péju, Le parasite du Muguet et sa place dans la classification botanique. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 61. 1906. S. 617.
67. Rajat, Diagnostic bactériologique du Muguet. Journ. d'Obstétrique, de Gynécologie et de Pédiatrie pratique. 20. Oktober 1907.
68. Reubold, Beiträge zur Lehre vom Soor. Virchows Arch. 7. 1854. S. 76.
69. Ribbert, H., Abscess des Gehirns, veranlaßt durch Embolien des Oidium albicans. Berl. klin. Wochenschr. 16. 1879. S. 617.
70. Roger, Modifications du sérum chez les animaux vaccinés contre l'Oidium albicans. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1896. S. 728.
71. Roux, G. et Linossier, G., Recherches morphologiques sur le champignon du Muguet. Arch. de méd. expérim. 2. 1890. S. 62.
72. Sartory, A., Sur le polymorphisme du Muguet. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 2. 1907. S. 178.
73. Schmidt, M. B., Über die Lokalisation des Soorpilzes in den Luftwegen und sein Eindringen in das Bindegewebe der Oesophagusschleimhaut. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. 8. 1890. S. 173.
74. Schmitt, A., Über den Soor der Kinder. Inaug.-Dissert. Würzburg, Valentin Link, 1852.
75. Schmorl, G., Ein Fall von Soormetastase in den Nieren. Zentralbl. f. Bakteriol. 7. 1890. S. 329.
76. Sendziak, J., Ein ungewöhnlicher Fall von Soor der Mundhöhle, des Nasenrachenraumes und des Larynx. Arch. f. Laryngol. 4. 1896. S. 421.
77. Soltmann, O., Artikel: Soor in der Realenzyklopädie der Medizin. Herausgegeb. von Eulenburg. 12. 1882. S. 575.
78. Sreberny, S., Soor bei gesunden Erwachsenen. Arch. f. Laryngol. 16. 1904 S. 36.

79. Steiner, M., Beiträge zur Pathogenese des Soorpilzes. Zentralbl. f. Bakteriol. **21.** 1897. S. 385.
80. Sternberg, C., Experimentelle Untersuchungen über pathogene Hefen. Zieglers Beitr. z. pathol. Anat. **32.** 1902. S. 1.
81. Stoecklin, H. de, Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle des levures. Arch. de méd. expérim. **10.** 1898. S. 1.
82. Stoos, M., Zur Ätiologie und Pathologie der Anginen, der Stomatitis und des Soors. Basel u. Leipzig, C. Salmann. 1895.
83. Stumpf, M., Untersuchungen über die Natur des Soorpilzes. Ärztl. Intelligenzbl. 1885. S. 627. Ref. im Zentralbl. f. klin. Med. **7.** 1886. S. 44.
84. Taube, Pyoktanin gegen Diphtherie, Scharlachdiphtherie, Tonillitis und Soor. Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 862.
85. Teissier, Sur un cas d'Angine pseudomembraneuse. Arch. de méd. expérim. **7.** 1895. S. 265.
86. Tordeus, E., Essai sur le Muguet des Nouveau-nés. Thèse d'Aggrégation. Bruxelles, H. Manceaux. 1882.
87. Wagner, E., Zur Kenntnis des Soors des Oesophagus. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. **1.** 1868. S. 58.
88. Widal, F., Abrami, P., Brissaud, E. et Weill, A., Sérodiagnostic mycosique. Applications au diagnostic de la Sporotrichose et de l'Actinomycose. Les coagglutinations et cofixations mycosiques. Ann. Pasteur. **24.** 1910. S. 1.
89. Wossidlo, Beitrag zu den Mycosen der Harnwege. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Urol. II. Kongreß. 1909. Berlin, O. Coblentz.
90. Zusch, O., Ein Fall von Noma mit ausgedehnter Soorbildung in hohem Alter. Münch. med. Wochenschr. 1908. S. 785.

---

Eine der ersten Fragen, denen ich mich gleich zu Beginn meiner wissenschaftlichen Tätigkeit auf pädiatrischem Gebiete zuwandte, war die nach der pathogenetischen Bedeutung des Soorpilzes. Anlaß hiezu bot einerseits das rege Interesse, welches mein Freund Hugo Carl Plaut, der mich während meiner Leipziger Studienzeit in die bakteriologische Methodik einführte, speziell dem Soor entgegenbrachte, andererseits der lebhafte Anteil, den mein Prager pädiatrischer Lehrer, Professor Alois Epstein, der klinischen Seite der Soorerkrankung widmete, deren Bedeutung ich selbst an dem Material der Kinderklinik an der Landesfindelanstalt bald kennen zu lernen Gelegenheit fand. Diese Anregungen veranlaßten mich, in dem Hofmeisterschen Laboratorium experimentelle Untersuchungen über die Kultur und die Haftbedingungen des Soorpilzes auf der Schleimhaut in Angriff zu nehmen. Diese Arbeiten führten damals zu keinem abschließenden Ergebnis und verschafften mir nur gewisse technische Kunstgriffe (Herstellung von Schnittpräparaten aus Reagenzglaskulturen, Bereitung sicher wirksamer, mit Mikroben imprägnierter Fäden), die ich seinerzeit publiziert habe.

Das Thema hörte jedoch nicht auf, mein Interesse wach zu halten, und ich beabsichtige jetzt, nach mehr als dreißigjähriger Unterbrechung, auf diesen Gegenstand wieder zurückzukommen, um in methodischer Weise speziell die Frage nach den noch immer nicht in befriedigender Weise geklärten Haftbedingungen des Pilzes auf der kindlichen Mundschleimhaut einer systematischen experimentellen Prüfung zu unterziehen.

Diese Absicht hat mich zu neuerlichem Studium der seither stark angewachsenen Soorliteratur geführt, und ich möchte dies benützen,

um in den Ergebnissen eine Übersicht der Entwicklung und des jetzigen Standes der Frage zu geben, die vielleicht auch Anderen Anlaß zu neuerlicher Inangriffnahme dieses wohl viel bearbeiteten, aber immer noch nach verschiedenen Richtungen ausbauungswerten Gegenstandes bietet.

Die botanische Seite des Themas, die gleichfalls noch der endgültigen Klärung harrt, habe ich, mangels der nötigen Kompetenz, nur so weit berührt, als dies zum Verständnis unbedingt notwendig ist.

Es liegt nicht in meiner Absicht, den historischen Gang der Dinge hier aufzurollen; das ist schon wiederholt, unter anderen auch durch mich selbst, geschehen und würde den Umfang dieser Übersicht zu sehr ausdehnen, weshalb ich mich darauf beschränken will, die wichtigeren durch Untersuchungen der letzten Dezennien geförderten Punkte zu erörtern. Ich beginne mit der Darlegung unserer Kenntnisse

**über die Fundorte des Soorpilzes in der Natur.**

Wenn auch schon die klinische Erfahrung darauf deutet, daß es sich um einen Krankheitserreger handelt, dem eine gewisse Ubiquität eignen müsse, denn unter bestimmten, später zu erörternden Bedingungen beobachtet man sein Auftreten überall, so fließen die Mitteilungen hierüber relativ spärlich. Wir vermissen in der betreffenden Literatur namentlich methodische, mit den modernen Kulturverfahren angestellte Untersuchungen, und dementsprechend gestalten sich unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete sehr lückenhaft.

Grawitz (1878) fand auf Magdeburger Sauerkohl einen Pilz, den er auf Grund von Kulturversuchen und Tierexperimenten als Soor erklärte, doch widerrief derselbe Autor in einer späteren, im Jahre 1886 erschienenen, Arbeit diese Befunde, da er unter Benützung der Kochschen Züchtungsmethodik zu andersartigen Ergebnissen gelangte.

Epstein (1880) fand im Mundsekret gesunder, weder früher noch später an Soor erkrankter Kinder mikroskopisch oft an Soor erinnernde Elemente, war also der erste, welcher einen gewissen latenten Mikrobismus feststellen konnte, wie wir ihm auch bei anderen Bewohnern der Mundhöhle begegnen, die unter gewissen Bedingungen pathogene Bedeutung gewinnen.

Am eingehendsten hat sich Kehrer (1883) mit diesen Fragen beschäftigt, deren endgültige Klärung allerdings durch die Mangelhaftigkeit der damals zur Verfügung stehenden Methodik stark behindert wurde. Er berichtet, daß er im Inhalt alter Sauggläser, die er den Hebammen bei seinen Inspektionsreisen als Oberhebearzt des Heidelberger Bezirkes abnahm, oft Soorpilze nachweisen konnte. Er stellte weiterhin Versuche an, um den Soorpilz in der Luft nachzuweisen. Unter zwölf solchen Versuchen fielen drei positiv aus; es handelte sich dabei stets um mit dem Staub der Wochenzimmer infizierte Kulturgläser, nie um aus anderen Lokalitäten stammende.

Sechs solche Gläser wurden unter den Betten soorkranker Kinder aufgestellt und enthielten am siebenten Tage sämtlich Soor, zwei an-

dere Gläser, die in einem leeren Wohnraum, resp. einer Wäschekammer gestanden waren, gleichfalls, während ein neuntes, das in der Präparatensammlung stand, ein negatives Resultat zeigte.

In den Faeces gesunder und kranker Kinder, es handelte sich vorwiegend um Darmaffektionen, fanden sich spärliche Sooroonidien, in den Entleerungen soorkranker Kinder waren solche reichlich nachweisbar.

H. C. Plaut (1885) hielt in seinen ersten Studien den Soorpilz für identisch mit der Monilia candida Bonorden (später hat er ihn als diesem Pilze nur nahe verwandt bezeichnet) und berichtete in seiner ersten Publikation, er habe diese Monilia an den Saughütchen, Milchflaschen und Zulpen, ferner in von Pockenlymphe, Kuh- und Schafsmilch aufgestellten Plattenkulturen gefunden. Weiterhin gedeihe dieselbe auch auf Kuhmist, was den Gedanken einer Übertragung beim Melken nahelege. In seiner zweiten, 1887 erschienenen Publikation zitiert er Bräutigam, der diese Monilia auf allen von ihm untersuchten Objekten fand, sowie Adametz, der sie in Sand- und Lehmboden nachwies. Allerdings erfuhren diese Angaben Plauts dadurch eine starke Einschränkung, daß es ihm nicht möglich war, eine andere Reinkultur des in Rede stehenden Pilzes zu benützen, als eine schon seit vielen Jahren im Leipziger botanischen Institute aufbewahrte Probe, die in den Kulturen aufging. Dies spricht somit nicht zugunsten der Annahme von der Ubiquität der Monlia candida, deren Bedeutung für die Soorinfektion Plaut selbst übrigens in seinen späteren Veröffentlichungen nahezu fallen ließ.

Klemperer (1886) fand in den Faeces von an Mundsoor leidenden Kindern häufig diesen Pilz, eine auch später von verschiedenen Seiten erhobene Tatsache, die für die Verbreitung des Pilzes, namentlich in Anstalten, gewiß nicht ohne Bedeutung ist.

Berend (1900) wies den Soor in den Schalen nach, die das zur Reinigung der Brustwarzen der Ammen dienende Wasser enthielten; er fand ihn sowohl mikroskopisch als kulturell darin. Weiter konnte er ihn aus Rhagaden der Brustwarzen, Saugduten und Warzenhütchen züchten.

Comby (1904) zitiert eine mir leider im Original unzugängliche Mitteilung von Roux und Vallat, welche Autoren den Soorpilz in der Luft der Spitalsräume nachgewiesen haben sollen.

Sehr interessant sind die Mitteilungen von Chiray und Sartory (1907). Diese beiden Forscher fanden konstant in den Entleerungen junger Kinder Soor, den sie kulturell als solchen agnoszierten. Sie teilen die Fälle nach der Ernährungsweise in zwei Gruppen. Unter fünfzehn Brustkindern boten zwölf ein negatives Resultat, drei ein positives (also 20 Proz.). In den positiven Fällen, bei denen übrigens die Reichung von Beikost nicht sicher ausgeschlossen werden konnte, wuchs der Soor erst in fünf bis sieben Tagen, was auf eine geringe Virulenz desselben deutet, da er sonst schon nach zwei Tagen nachzuweisen war. Die zweite Gruppe umfaßt zehn künstlich genährte Kinder, von denen sieben (also 70 Proz.) Soor im Stuhl hatten. Von den drei negativen

Fällen betrafen zwei Säuglinge, die an Bronchopneumonie litten, welcher Umstand vielleicht das negative Ergebnis verursachte.

Weiter wäre eine Mitteilung von Jacobitz und Kayser zu erwähnen (1910), die auf Blasinstrumenten neben anderen Mikroben nicht selten auch Soor nachweisen konnten.

Moro (1910) meint, daß fast jeder Milchstuhl Soor enthalte, welcher Pilz sich auch auf der Warzenhaut stillender Frauen, sowie in der Kuhmilch kulturell nachweisen lasse, während er in der Luft seltener zu finden sei.

Endlich ist an dieser Stelle zu erwähnen, daß Grenet und Fargin-Fayolle (1910) über mir gleichfalls im Original nicht zugängliche Untersuchungen von Lebrun berichten, welcher Autor Soorkeime in der Luft der Krankenzimmer nachgewiesen haben soll.

Alles in allem somit eine recht spärliche Ausbeute, die namentlich systematische, mit dem Rüstzeug moderner Methodik unternommene Untersuchungen vermissen läßt, die die Quellen der Infektion nachweisen, welche meiner Ansicht nach sehr reichliche sein müssen, da unter gewissen lokalen und allgemeinen im Kindeskörper gelegenen Bedingungen so gut wie überall, in Hütte und Palast, in der dicht belegten Anstalt und im Isolierraum, die Haftung zustande kommt.

## Haftbedingungen des Soorpilzes.

Wenn wir von der älteren Literatur absehen, die ja, da der Erreger der Soorkrankheit noch unbekannt war, weniger Bedeutung besitzt, so können wir dieses Kapitel mit den Angaben von Berg, dem ersten Schilderer des Soorpilzes, beginnen. Dieser äußert sich in seiner 1848 erschienenen Monographie dahin, daß geschichtetes Pflasterepithel, wie es sich auf der Schleimhaut der Lippen, im Munde, Rachen und Oesophagus bis herab zur Cardia findet, die günstigsten Haftbedingungen biete. Oft, aber nicht immer gehe eine stärkere Rötung der Mundschleimhaut der Sooreruption voraus; eine solche sei übrigens bei Neugeborenen physiologisch und hänge mit der in dieser Lebenszeit sehr lebhaften Abstoßung des Epithels zusammen.

Berg äußerte auch, wohl als erster, die Vermutung, daß die Reaktion des Mundsekrets einen gewissen disponierenden Einfluß üben dürfte, und betonte, daß dieselbe bei Neugeborenen meist sauer, selten neutral und nur ganz ausnahmsweise alkalisch sei.

Übrigens hat er die oben erwähnte krankhafte prodromale Rötung der Mundschleimhaut in den Fällen seiner Beobachtung öfter vermißt als gefunden.

Die Soorkrankheit erklärt Berg für ein lokales Leiden, das keine anderen Veränderungen im Organismus des Patienten voraussetzt, als die in ihrer Natur noch immer wenig gekannte, durch die der Aphthenvegetation der geeignete Boden vorbereitet wird.

Die Reaktion der Mundhöhle soorkranker Kinder fand er in allen untersuchten Fällen ziemlich stark sauer.

Seine Meinung geht dahin, daß zur Haftung des Soorpilzes eine qualitative Änderung des Mundsekrets notwendig sei, während die dem Soor vorausgehenden Erkrankungen mehr zufälliger Natur sind und die Mucosa für die Haftung des Pilzes vorbereiten.

Die Prädisposition kann mechanischer und chemischer Natur sein; zu den Momenten ersterer Kategorie rechnet er den freien Zugang zur Mundhöhle und den relativen Ruhezustand derselben, der die Implantation und Entwicklung des Pilzes ermöglicht. Zu den chemisch vitalen Momenten zählt er die Gegenwart von Amylum, Zucker und eventuellen anderen Stoffen, die sich in Milchsäure umwandeln können, Anwesenheit von Albumin und anderen stickstoffhaltigen Proteinverbindungen, eine gewisse chemische Krase der Mundschleimhaut, die sich entweder exzessiv sauer oder exzessiv alkalisch verhält, und in manchen Fällen wohl auch gesunkene Lebensenergie örtlicher oder allgemeiner Natur, die den normalen Chemismus des Körpers nicht aufrecht zu erhalten vermag.

Die Disposition des frühen Kindesalters erklärt Berg durch das viele Schlafen, die zartere Beschaffenheit der Mucosa der Mundhöhle, die fast stets sauere Reaktion des Mundsekrets, den reichlichen Gehalt der Milchnahrung an Amylum und zuckerhaltigen Stoffen, Albumin und Casein, sowie das Zurückbleiben solcher Stoffe im Munde und das leichte Sinken der vitalen Energie mit seinen Folgen, wie man ihm in diesem Alter oft begegnet.

Besonders disponierend wirkt künstliche Nahrung, da sie Reste zurückläßt, die durch ihre eventuelle Zersetzung die Schleimhaut reizen.

Mittler der Infektion sind außer der Luft die Brustwarzen, besonders, wenn die betreffende Frau auch ein soorkrankes Kind stillt, ferner Schnuller und Trinkgefäße, die nicht sauber gehalten werden, die Hände des Kindes und die Finger des Wartpersonals, sowie die Mundhöhle des letzteren, wenn die Speisen vorgekostet werden, weiterhin Spielsachen, Kleidung, Bettzeug, die künstliche Nahrung selbst u. dgl. m.

A. Schmitt (1852) bezeichnet das zarte Epithel und die feinen Papillen der Mundschleimhaut des jungen Säuglings als disponierende Momente, neben denen die Konstitution des Kindes, die chemische Krase der Mundhöhle, Mangel an Luft, Anhäufung vieler Individuen in demselben Raume, unsaubere Wäsche, mangelhafte Pflege und schlechte Nahrung in Betracht kommen.

Als Vorläufer der Sooreruption beobachtete er eine lebhafte Rötung der Mundschleimhaut und Schwellung der Zungenpapillen.

Die Ansteckung erfolgt nach diesem Autor auf dem Wege des Schnullers und der Brustwarzen, durch die Zimmerluft, Gegenstände usw.

Recht interessante und zum größten Teile noch jetzt volle Geltung besitzende Angaben danken wir Reubold (1854). Er war der erste, der die ausschließliche Haftung des Soor auf geschichtetem Pflasterepithel leugnete und an der Hand eigener Erfahrungen widerlegte. Auch die Säurebildung im Munde bezeichnete er nicht als con-

ditio sine qua non, wie er sich überhaupt dahin ausspricht, daß eine rein chemische Theorie es nicht erkläre, warum der Soor nur zu gewissen Zeiten auftritt und nur ein Drittel aller Kinder, und auch diese nur in den ersten Lebenswochen, ergreift, sich auf Schleimhäuten festsetzt, wo keine sauere Reaktion herrscht (z. B. auf der Mucosa der Respirationsorgane) u. dgl. m.

Seiner Ansicht nach kommt neben der Reaktion auch die Ruhe der betreffenden Teile, weiter die Trockenheit der Mucosa in Betracht, ferner die Dicke der Pflasterepithelschichte, denn je beträchtlicher dieselbe sei, desto leichter erfolge die Haftung.

Einen Katarrh der Schleimhaut faßt er als wichtiges disponierendes Moment auf; es ist übrigens interessant, daß Reubold selbst an Soor erkrankte, der bei ihm im Gefolge einer Angina mit Mundkatarrh auftrat.

Parrot (1877) widmet in seinen Vorlesungen über Athrepsie auch dem Soor ein Kapitel, das sehr bedeutsame Beiträge zu dieser Frage enthält. Auf Grund seiner Beobachtungen äußert er sich dahin, daß die Intensität der Rötung der Mundschleimhaut dem Entwicklungsgrade des Soor parallel gehe und eine Vorstufe desselben bilde, worauf übrigens schon Valleix hinwies, der dieses Symptom nur in einem Fünftel seiner Fälle vermißte.

Als weitere einleitende Veränderungen beschreibt Parrot Trockenheit der Mundschleimhaut, verbunden mit Schluck- und Saugbeschwerden, und findet häufig, wenn auch nicht konstant, sauere Reaktion der Mundhöhle. Bei der Abheilung des Prozesses nimmt diese stetig ab, und auch die Rötung wird zusehends geringer.

Sehr interessante Mitteilungen macht Parrot über experimentelle Untersuchungen von Delafond, welcher Autor bei Lämmern durch Hungernlassen derselben Haftung des in die Maulhöhle eingebrachten Soors erzielen konnte. Gleiches gelang ihm auch bei kranken Tieren, speziell solchen, die an Stomatitis oder Verdauungsstörungen mit sauer reagierendem Speichel litten. Solche Sauglämmer übertrugen die Infektion auf die Muttertiere und diese wieder auf ihnen angelegte Lämmer, falls dieselben eine Disposition zur Soorbehaftung aufwiesen. Diese gewiß recht interessanten experimentellen Ergebnisse stimmen mit den klinischen Erfahrungen Parrots, der öfter Übertragung auf dem Wege der Brustwarzen beobachten konnte. Meist jedoch handelt es sich seiner Ansicht nach um Luftinfektionen. Er resumiert dahin, daß der Soor nur auf entzündeter und sauer reagierender Mundschleimhaut gedeihe. Nach seinen Erfahrungen scheint nur geschichtetes Pflasterepithel eine Haftung zu gestatten, denn Parrot sah in Übereinstimmung mit Lelut niemals einen Übergang auf die Nasenschleimhaut (und zwar auch nicht bei Wolfsrachen), sowie auch kein Überschreiten des Aditus laryngis. Es ist eigentlich merkwürdig, wie solche Vorkommnisse, die jedem, der nur einige Erfahrung besitzt, begegnen, diesen beiden Autoren entgehen oder von ihnen übersehen werden konnten.

Auch Bohn, dem wir sowohl eine Monographie über Mundkrankheiten des Kindes als auch die Bearbeitung dieses Kapitels im Gerhardtschen Handbuch danken, hebt die Prädisposition des geschichteten Pflasterepithels hervor; dies sei auch der Grund, warum der Soor im Kehlkopf nur die Ligamenta aryepiglottica und den Aditus besiedle, während er sich an anderen Stellen des Larynx nur dann findet, wenn durch ulceröse Prozesse das normale Flimmerepithel durch geschichtetes Pflasterepithel ersetzt wurde (Rheiner), was auch für die Trachea und die Bronchien gilt.

Die Befunde von Soor in der Vagina gravider Frauen sind nach Bohn gleichfalls durch das daselbst vorhandene Pflasterepithel und die sauere Reaktion des Scheidensekrets begünstigt.

Was nun die Wege der Infektion anlangt, so glaubt dieser Autor, daß es sich meist um Ansteckung durch Einatmung handle; seltener gelangen die Keime aus dem Genitalschleim der mütterlichen Vagina während des Durchtrittes des Kindes in seine Mundhöhle. Ferner soll noch der Transport durch Gegenstände, wie Saugpfropfen, Schwämme u. dgl., sowie durch die Brustwarzen der Nährerin in Betracht kommen.

Als prädisponierende Momente bezeichnet Bohn zunächst die frühe Lebenszeit; das Freibleiben der Kinder aus der ersten Lebenswoche spricht gegen die Häufigkeit einer kongenitalen Infektion auf dem Wege des mütterlichen Geburtsschlauches.

Die Ruhe der Neugeborenen (im Volksmunde heißt es recht bezeichnend: die Kinder schlafen sich die Schwämmchen an), der ausschließliche oder vorwiegende Genuß von Milch und Amylaceen bilden weitere disponierende Faktoren. Brustkinder erkranken seltener als künstlich genährte, und unter diesen sind die Päppelkinder besonders oft ergriffen, bei welchen eine sauere Gärung in der Mundhöhle kaum ausbleibt. Die Erkrankung gesunder Säuglinge wird von Bohn geleugnet, doch steht die Äußerung, Soor sei eine selbständige Affektion, die das Kind primär befallen und seine einzige Erkrankung bilden könne, mit diesem Ausspruch in krassem Gegensatz.

In weiterem Verfolg dieser Annahme erklärt Bohn auch einen prämonitorischen Katarrh der Mundschleimhaut nicht für unerläßlich und meint, es sei lediglich von Wichtigkeit, daß der Pilz die zu seinem Wachstum nötige Nahrung vorfinde und daß die Mucosa sich in einem gewissen Ruhezustande befinde. Er bezeichnet die Reaktionslosigkeit der Mundschleimhaut gegenüber dem Soor als eine oft geradezu überraschende und betont nochmals, daß die katarrhalischen Veränderungen, wenn sie vorhanden sind, vielleicht durch die chemische Modifikation des Mundsekrets und die Herabsetzung der Widerständigkeit günstigere Haftbedingungen bieten, jedoch durchaus nicht unerläßlich sind.

Überaus interessante und klinisch bedeutsame Beobachtungen danken wir Epstein, dessen Schilderung auch jetzt noch nahezu in allen Punkten volle Gültigkeit besitzt. Er äußert sich dahin, daß ein katarrhalischer Zustand der Mundschleimhaut in der Regel der Sooreruption vorausgehe; seltener sei es, daß beide gleichzeitig entstehen.

Dieser akute Katarrh der Mundschleimhaut wird bei protrahierter Dauer des Prozesses chronisch. Er betont weiter, daß sich der Soor durchaus nicht auf das geschichtete Pflasterepithel beschränkt, sondern auch die Mucosa der Pflugschar und der Nasenmuscheln infiziert. Auch bei Sektionen findet man häufig Pilzmassen in der Nasenhöhle, besonders zwischen den Muscheln.

Im Kehlkopf sind der Eingang, die Morgagnischen Taschen und die aryepiglottischen Falten, alles dies übrigens selten, ergriffen, während ihm eine Affektion der Trachea und der Bronchien niemals begegnet ist. Die Gaumeneckengeschwüre bleiben, solange sie sezernieren, frei von Soor.

Die Annahme von der Entstehung durch ausschließliche Milchnahrung und die durch Zersetzung derselben in der Mundhöhle hervorgerufene sauere Reaktion ist nach Epstein unhaltbar; Neugeborene, die aus irgendwelchem Grunde noch überhaupt keine Nahrung erhielten, erkranken auch an Soor, und umgekehrt findet sich in den späteren Lebensmonaten bei ausschließlicher Milchnahrung und der viel zersetzlichereren Kuhmilch Soor sehr selten. Kinder jensiets des Säuglingsalters, die wegen schwerer Erkrankung durch Wochen nichts als Milch bekommen, erkranken nicht an Soor, und so ließen sich die Gegengründe noch weiter vermehren. Die sauere Reaktion der Mundschleimhaut, wie sie von vielen Seiten postuliert wird, findet sich nach den sorgfältigen Untersuchungen von Ritters bei 95 Proz. aller Neugeborenen, kann also nicht die Hauptursache bilden. Epstein selbst fand bei mehrmonatlichen gesunden und kranken Säuglingen regelmäßig sauere Reaktion des Mundsekrets ebenso bei älteren Kindern, und zwar alles dies ohne pathologischen Befund in der Mundhöhle.

Auch der sehr problematische Nutzen der Alkalien gegen die Sooraffektion spricht in diesem Sinne.

Richtig ist es hingegen, daß bei intensivem Soor Lackmuspapier stärker gerötet wird als bei soorfreier Mundschleimhaut. Mitunter nimmt das Mundsekret soorkranker Kinder sogar direkt ätzende Eigenschaften an, so daß der Zeigefinger der den Mund reinigenden Pflegerin oft eine schmerzhafte Affektion des Nagelgliedes aufweist.

Epstein ist der Ansicht, daß die Pilze überall herumschwärmen und wahrscheinlich auf dem Wege der Atmung auf die Mundschleimhaut gelangen.

Mundkatarrh steht nach seiner Meinung in wesentlichem Zusammenhang mit dem Auftreten der Mycose, ist nicht erst eine Wirkung derselben, sondern eine wichtige Gelegenheitsursache. Er zitiert bei diesem Anlaß den Ausspruch von Brefeld, daß auch Schimmelpilze auf Obst erst dann haften, wenn ein krankhafter Zustand des Parenchyms vorhanden ist.

Die Rötung der Mundschleimhaut ist entweder gleichmäßig oder tritt an einzelnen Stellen, besonders der Zunge und der Wangenschleimhaut, stärker hervor. Manchmal beobachtet man die Mycose schon am Tage nach Beginn der katarrhalischen Erscheinungen, mitunter erst mehrere

Tage nach Auftreten derselben. Die Rötung und Schwellung der Mundschleimhaut nimmt mit Ausbruch des Prozesses zu und erreicht mit ihm die Höhe. Mit Ablauf des Soor geht sie zurück, kann aber bei längerem Bestande der Affektion in chronischen Katarrh übergehen.

Darmkatarrh ist eine häufige Komplikation, die dem Soor entweder vorausgeht oder sich nachher einstellt. Offenbar bildet der Mundkatarrh einen disponierenden Faktor für die Darmaffektion.

Soor bei gesunden, gut zunehmenden Kindern, die von einer gesunden Amme gestillt werden, ist selten.

Den Grund des vorwiegenden Befallenwerdens der ersten Lebenswochen bilden wohl physiologische Eigentümlichkeiten der Mundhöhle in dieser Epoche. Vielleicht spielt die mangelhafte Speichelsekretion und die damit verbundene Trockenheit der Mundhöhle eine Rolle, zumal dem Speichel wahrscheinlich eine antimykotische Rolle zufällt.

Einen Zusammenhang mit dem Soor der Vagina schwangerer Frauen, wie ihn Hausmann postuliert, hält Epstein für wenig plausibel, zumal die Affektion stets die vorderen Partien der Mundhöhle zuerst befällt, was bei einem solchen Infektionsmodus nicht geschehen würde.

Sehr bedeutsame Angaben danken wir auch Soltmann (1882). Derselbe bezeichnet die katarrhalische Affektion der Mundschleimhaut als stets vorhandene Einleitung und konnte niemals Soor auf gesunder Mucosa antreffen. Auch die ausschließliche Eignung des geschichteten Pflasterepithels für die Soorhaftung stimmt nicht mit seinen Erfahrungen, denn er sah bei Wolfsrachen Ausbreitung des Prozesses auf die Nasenschleimhaut. Bei gesunden Kindern geht der Sooreruption ein Erythem der Mundschleimhaut voraus, bei magendarmkranken sieht man jedoch den Pilz mitunter auf der anämischen blaßblauen Mucosa haften.

Zersetzte Milchreste spielen nicht die wichtige Rolle, die ihnen früher vindiziert wurde, denn man beobachtet Soor auch bei Kindern, die noch keine Nahrung erhalten haben. Die sauere Reaktion findet sich bei den Neugeborenen nach den Untersuchungen von Ritters fast immer und nach eigenen Untersuchungen Soltmanns auch oft bei älteren gesunden Säuglingen, kann somit nicht von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Soltmann ist eher geneigt, als disponierende beim Neugeborenen wirksame Momente die Unvollkommenheit der Entwicklung der Mundschleimhaut, ihre Trockenheit und den Mangel an Speichel anzusehen, was sich mit den früher erwähnten Anschauungen Epsteins deckt.

Die große Monographie von Tordeus (1882) bringt wenig Neues auf diesem Gebiete. Der Verfasser bezeichnet konstitutionell schwache kachektische und besonders frühgeborene Kinder als disponiert, doch kann sich nach seiner Erfahrung Soor auch bei gesunden Säuglingen entwickeln. Seiner Meinung nach, die jedoch gewiß nicht stimmt, handelt es sich um eine vorwiegende Erkrankung der Armen.

Die sauere Reaktion der Mundschleimhaut wirkt sicher disponierend, ist aber nicht die alleinige Ursache; daneben kommen noch die Trockenheit der Mucosa, die Seltenheit der Schluckbewegungen und die geringe

Kraft derselben in Betracht, welche Momente zu Katarrh der Schleimhaut führen können, was besonders dann geschieht, wenn gleichzeitig dyspeptische Störungen vorhanden sind. Auch die künstliche Ernährung ist ein wichtiger fördernder Faktor.

Viel bedeutsamer sind die Mitteilungen von Kehrer (1883), der in seiner bereits früher erwähnten Monographie auch diesem Kapitel eingehende Untersuchungen und Überlegungen widmet. Er ist ein warmer Anhänger der prophylaktischen Mundwaschungen, unter deren Gebrauch er einen Abfall der Soorfrequenz von 80 Proz. auf 12 Proz. beobachtete und dieselben später sogar auf Null herabsetzen konnte.

Was die Infektionswege betrifft, so meint er, daß neben der Übertragung durch die Luft auch eine solche durch die Brustwarzen der Amme, Sauggläser, Badewasser, unreine Finger, die Vagina der Schwangeren während der Geburt sowie endlich durch die Faeces des Kindes in Betracht komme.

Über die Bedingungen des Haftens des Soorpilzes auf der Mundschleimhaut äußert sich Kehrer dahin, daß die bessere Entwicklung auf geschichtetem Pflasterepithel damit zusammenhänge, daß die Keime in dasselbe tiefer eindringen können. In der Mundhöhle finde der Pilz an ihrem Speichel und abgestoßenen Epithel sowie den daselbst zurückbleibenden Nahrungsresten einen guten Nährboden; weiterhin biete die offene, nicht durch Haare u. dgl. geschützte Lage der Mundspalte günstige Bedingungen für das Eindringen der Pilze, und endlich seien es unreine Fremdkörper, welche den Soor oft direkt einimpfen.

Kehrer danken wir auch interessante historische Angaben; so erwähnt er, daß Berg, Gubler u. a. die besondere Häufigkeit des Soor bei Neugeborenen mit der saueren Reaktion des Mundsekrets in Zusammenhang brachten und Dutrochet der erste war, der eine der Eruption vorausgehende Rötung der Mundschleimhaut beschrieb. Er zitiert weiter Natalis Guillot, der bei 30 meist soorfreien Kindern die Reaktion des Mundes untersuchte, und sie sechsmal neutral, vierundzwanzigmal schwach sauer fand; von den Letztgenannten litten drei an Soor. Gubler konstatierte bei 20 gesunden Kindern der ersten zwei Lebenswochen viermal leicht sauere, bei den übrigen neutrale oder schwach alkalische Reaktion; bei elf Soorkranken war die Reaktion neunmal stark sauer, zweimal neutral. Lutton untersuchte vierzig soorfreie mit Milch und Zerealien genährte Kinder und konstatierte stets schwach sauere Reaktion. Von 55 Soorpatienten Natalis Guillots hatten 51 sauere Reaktion, die bei acht derselben, bei denen darauf geachtet wurde, bereits vor dem Auftreten des Soor vorhanden war. Der Grad der Säuerung stieg und sank mit der Entwicklung resp. Abnahme des Soor; nach dem Abklingen desselben blieb die Reaktion sauer oder wurde neutral. Auch Lutton fand unter 13 Soorkranken nur einmal neutrale, sonst schwach oder stark sauere Reaktion.

Kehrer zitiert weiter Reubold, der sich gleichfalls gegen die Ansicht ausspricht, daß Soor niemals ohne sauere Reaktion vorkomme und Quinqaud, der darauf hinweist, daß man oft genug sauere Reaktion

nachweisen könne, ohne daß Soor vorhanden sei. Der letztgenannte Autor bezeichnet neben der saueren Reaktion die geringe Speichelabsonderung, die Trockenheit der Mundhöhle sowie die seltenen Schluckbewegungen als disponierende Momente.

von Ritter hat, wie bereits erwähnt, auch bei fehlendem Soor in der Regel mehr oder minder starke sauere Reaktion des Mundsekrets bei Neugeborenen nachgewiesen.

Nach den Versuchen Kehrers wächst Soor in Milchsäurelösungen von 0,5 Proz. Konzentration aufwärts überhaupt nicht und in schwächeren um so lebhafter, je niedriger die Konzentration ist.

Alle diese genannten Momente, sowie die Tatsache, daß Alkalien gegen die Sooraffektion sich als ziemlich unwirksam erweisen, veranlassen Kehrer, die Säuretheorie abzulehnen.

Betreffs des primären Mundkatarrhs meint dieser Autor, daß das sich dabei reichlich abschilfernde Epithel und der produzierte Schleim eine dicke Humusschicht für den Soor bilden. In seinen Fällen war er übrigens nicht in der Lage, bei später soorkranken Kindern prodromale Veränderungen der Mundschleimhaut zu konstatieren und erklärt aus diesem Grunde auch den primären Mundkatarrh nicht für eine unerläßliche Vorbedingung des Soor.

Die Trockenheit der Mundhöhle und die spärliche Speichelsekretion sollen nicht nur durch den Wegfall des alkalischen Speichels, sondern auch als mechanische Mittel der Reinigung des Cavum oris in Betracht kommen. Nun ist aber der Speichel ein vorzüglicher Nährboden für den Soorpilz, weshalb man, was den Tatsachen durchaus nicht entspricht, die Sooraffektion bei Erwachsenen viel häufiger antreffen müßte, wenn diesem Sekret eine so wichtige Rolle zukäme, wie allgemein behauptet wird.

Kehrer fand, daß schwächere Kinder mehr zu Soor neigen als kräftige und erklärt dies durch die geringere Intensität der Kau- und Schluckbewegungen bei diesen, infolgedessen Milchreste und abgestoßene Epithelien länger im Munde verweilen und auch die für das Wachstum des Pilzes notwendige Ruhe vorhanden ist.

Gerade in dieser relativen Ruhe der Mundorgane, besonders der Zunge, sieht er ein wichtiges, disponierendes Moment. Daher sollen auch von Kindern, deren Mundhöhle nicht gereinigt wird, 80 Proz. erkranken, während bei täglich mehrmaliger Reinigung die Zahl auf 12 Proz. absinkt. Diesen hemmenden Einfluß der Bewegung auf das Soorwachstum hat übrigens Grawitz mittels eines rotierenden Apparates experimentell nachzuweisen gesucht.

Stärkemehlhaltige Nahrung, die leicht an der Zunge haften bleibt, scheint nach Kehrer das Wachstum zu begünstigen.

Das Ergebnis dieser Überlegungen und Versuche wird dahin zusammengefaßt, daß weder die sauere Reaktion des Mundsekrets noch die beschränkte Speichelabsonderung, sondern lediglich die schwachen und bloß periodisch erfolgenden Kau- und Schluckbewegungen beim Säugling disponierend wirken. Dadurch bleiben das Eiweiß der Epithelien und Mundsekrete, das Casein und der Milchzucker sowie die

Milchsalze und die bei der milchsaueren Gärung sich bildenden milchsaueren Salze, endlich, bei künstlich Genährten, die Amylaceen, also gute und beste Nährmittel des Soor, in der Mundhöhle reichlich zurück. Weiterhin wird dem Pilz auf diese Weise die zu seinem Wachstum und zum Einwuchern in das Mundepithel nötige Ruhe gewährt. Ob noch andere günstige Vorbedingungen gerade auf der Mundschleimhaut kleinster Kinder vorhanden sind, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

In prophylaktischer Richtung empfiehlt Kehrer gegen die Luftinfektion ausgiebiges Lüften, häufiges Aufwaschen des Fußbodens und der Wände, sowie öfteren Anstrich der letzteren; ferner bezeichnet er es als wichtig, die Gummistopfen und Sauger sowie die Badewannen sorgsam zu reinigen, die Brustwarzen der Stillenden häufig zu waschen, die kindliche Mundhöhle mehrmals täglich zu reinigen und solche Stoffe zu vermeiden, die als Nahrungsmittel überflüssig sind, und auf denen der Soorpilz gut gedeiht, wie Zuckerwasser, Sirupzusätze zum Schnuller u. dgl. m.

Klemperer (1886) bezeichnet vorausgehenden Mundkatarrh als keine unerläßliche Vorbedingung für die Soorhaftung und zitiert Henoch, der den Pilz auf anämischer Schleimhaut gedeihen sah.

Ich selbst gewann (1886) gelegentlich der aus anderen Gründen erfolgten Untersuchung eines größeren Materials von jungen Säuglingen den Eindruck, daß die Stomatitis eine conditio sine qua non für die Haftung des Soorpilzes bilde, was sowohl für seine natürliche Implantation als für eine künstlich herbeigeführte gilt.

Die Prozentzahlen des Soor auf den drei Abteilungen der Gebäranstalt, wie sie sich an je 400 von jeder derselben stammenden Fällen konstatieren ließen, waren klein und ziemlich gleich (sie schwankten zwischen 1,75 und 2,5 Proz.), doch waren die Fälle von jener Abteilung, auf der die Mundwaschungen nicht vorgenommen wurden, meist leichter Natur, die von den beiden anderen, auf denen der Mund gereinigt wurde, ausgesprochen schwere, so daß ich den Eindruck gewann, die mechanische Insultierung der Mundschleimhaut übe zumindest auf den Grad der Affektion einen disponierenden Einfluß.

Engel (1888) bezeichnet als Infektionsquellen das Stillen durch Ammen, die soorkranken Kindern die Brust reichen, weiterhin Reinigung der Mundhöhle eines gesunden Kindes unmittelbar nach der eines soorkranken durch die gleiche Wärterin, sowie das Baden in ungewechseltem Wasser. Mittler der Infektion ist oft auch die Luft.

Lokale Bedingungen der Haftung sind nach diesem Autor sauere Reaktion der Mundhöhle und sauere Gärung der in derselben zurückgebliebenen Nahrungsreste.

Die Mundschleimhaut zeigt in den ersten Lebenstagen geringgradigen Katarrh, zu dessen Entwicklung der Mechanismus des Saugens, die eindringende kalte Luft und der Desquamationsprozeß in den ersten Lebenstagen genügenden Anlaß bieten. Doch bestehen diese Erscheinungen bei allen Neugeborenen, was ihre ätiologische Bedeutung entschieden einschränkt.

Auch Engel äußert sich zur Frage der Mundwaschungen, aber in gerade entgegengesetztem Sinne wie Kehrer, denn ihm gelang es durch Fortlassen derselben die Soorfrequenz von 21,8 Proz. auf 3,2 Proz. herabzudrücken.

Berti (1888) leugnet das Vorhandensein einer prodromalen Stomatitis, während Stoos (1895) eine solche in Gestalt erythematöser Entzündung, die durch Strepto- oder Staphylokokken hervorgerufen ist, die gewissermaßen protopathisch wirken, stets beobachtete.

Guidi (1896) bezeichnet die sauere Reaktion der Mundhöhle beim Neugeborenen und die lebhafte Desquamation des Epithels in den ersten Lebenstagen als die Haftung des Soor begünstigende Momente. In Anstalten erfolgt nach seiner Ansicht die Übertragung durch die Ammen, Kontakt- oder Luftinfektion; unter privaten Verhältnissen hält er die Infektion vom Genitale der Mutter aus für relativ häufig, für welchen Modus auch die Eruption des Soor am 5. oder 6. Tage sprechen soll.

Als prophylaktische Maßnahmen empfiehlt er dreimal tägliche Mundwaschungen beim Kinde, Reinigung der Brustwarzen der Stillenden und sorgsame Toilette des Genitale der Wöchnerin.

Grosz (1896) ist der Meinung, daß unter den disponierenden Momenten das Alter, also der neugeborene Zustand, obenan stehe. Dieser bedingt eine starke Desquamation des Mundepithels, welcher Prozeß dem Katarrh sehr nahe steht und sich leicht zu einem solchen steigern kann. Dabei genügt schon die Desquamation allein zur Haftung. Daher findet sich auch der Soor zuerst an der Zunge und der Innenfläche der Lippen lokalisiert, also an Stellen, an denen die Desquamation durch die Saugbewegungen begünstigt wird.

Auch die bei Soorkranken meist vorhandenen Verdauungsstörungen hält Grosz für fast physiologisch für die ersten Lebenstage, gibt aber selbst zu, daß auch Fälle ohne solche vorkommen.

Mangelhafte hygienische Verhältnisse spielen sicherlich auch mit. Die in der Mundhöhle zurückbleibenden Milchreste, ein übrigens bei Brustkindern kaum in Betracht kommender Vorgang, bilden nicht die Ursache der Soorhaftung, denn die Pilzsporen sind in der Luft vorhanden und gelangen von da aus in die Mundhöhle. Die Waschungen können sie nicht entfernen, reizen aber die Schleimhaut und machen sie direkt für die Implantation geeigneter. Durch Fortlassen derselben läßt sich die Soorfrequenz herabdrücken.

Als prophylaktisches Verfahren lobt Grosz Pinselung der Mundschleimhaut mit 1 Proz. Lapislösung, auf welche Weise es ihm gelungen sein soll, die hohe Soorfrequenz in der Budapester Gebäranstalt wesentlich herabzusetzen.

Meinert (1897) äußerte sich gelegentlich einer Diskussion dahin, er habe seit Weglassung der Mundwaschungen einen wesentlichen Rückgang der Soorhäufigkeit bei seinem Material beobachtet, so daß er dieses Vorgehen als prophylaktisch sehr wirksam erklärt.

Pineau (1898) empfiehlt in prophylaktischer Richtung, die Patienten

zu isolieren, weiter minutiöse Sauberkeit, Waschen der Brustwarzen der Stillenden und der Mundhöhle der Kinder und rät zu ganz besonderer Reinlichkeit bei künstlich Genährten.

Escherich (1899) sah weder vom Weglassen der Mundwaschungen noch von der Trennung aller Gebrauchsgegenstände einen besonderen Effekt auf die Frequenz des Soor an seiner Säuglingsabteilung.

Concetti betont (1900), daß er in manchen Fällen den Eindruck hatte, als handle es sich um eine von dem lokalen Prozesse ausgehende und zu letalem Siechtum führende Allgemeininfektion; er hält eine solche für durchaus nicht so selten und wünscht eine genauere Untersuchung dieser besonders in Anstalten zu beobachtenden Fälle.
Berend (1900) ist der Ansicht, daß das Waschen der Brustwarzen die Entwicklung des Soor direkt fördere, ja eine der häufigsten Ursachen seines Auftretens bilde; auch die Rhagadenbildung an den Warzen zählt er zu den disponierenden Momenten. Als weitere Infektionsquellen bezeichnet er die Saugduten, aus denen er oft Soorpilze züchten konnte, sowie die Warzenhütchen.

Die Rhagadenbildung geht nach seinen Beobachtungen dem Soor, der selten vor dem sechsten Tage auftritt, um 1 bis 2 Tage voraus.
F. Kraus (1902) hält Mundkatarrh für eine wichtige aber nicht unerläßliche Vorbedingung und meint, daß vielleicht das Sekret der kindlichen Mundhöhle ein für die Pilzentwicklung günstiges sei. Der Soor entwickelt sich nach seiner Beobachtung oft gleichzeitig mit dem Auftreten katarrhalischer Symptome seitens der Mundschleimhaut.

Comby (1904) spricht die befremdliche Ansicht aus, daß meist nur schwächliche oder anderweitig kranke Kinder ergriffen werden, ja er versteigt sich zu der merkwürdigen Äußerung, er habe nie ein Brustkind an Soor erkranken sehen, außer es handelte sich um eine auf dem Wege des Stillens erfolgte Infektion.

Die sauere Reaktion des Mundsekrets, die schon Gubler als conditio sine qua non bezeichnete, sei zwar meist vorhanden, bilde aber bei Neugeborenen die Regel. Comby beobachtete Soor bei einem $2^1/_2$ jährigen Mädchen mit neutraler Reaktion des Mundes und bei einem 15monatlichen Kinde, dessen Mundsekret gleichfalls neutral reagierte. Übrigens wachse Soor oft auf alkalischen Nährböden besser als auf saueren, eine Behauptung, die, wie wir sehen werden, mit allen bakteriologischen Erfahrungen in Widerspruch steht.

Kontagion von Mund zu Mund oder durch die Saugflasche, die Brustwarzen oder einfach auf dem Wege der Luft kommt nach Comby oft vor.

Vor Ausbruch des Prozesses kann man Trockenheit der Mundhöhle sowie Rötung und Schwellung ihrer Schleimhaut konstatieren, während das Mundsekret gleichzeitig sauer reagiert, einer der vielen Widersprüche in Combys Angaben. Erst auf Basis dieser Stomatitis erythematosa kommt es zum Aufschießen der Soorplaques.

Hutinel und Nobécourt (1909) sind der Ansicht, das Auftreten von Soor sei durchaus kein gleichgültiges Ereignis, denn derselbe wirke

auf das Gesamtbefinden zurück. Sie drücken das sehr hübsch in folgender Wendung aus: „es ist der Schwamm, der sich auf dem kranken Baum entwickelt und zu seinem Untergang mit beiträgt“.

In der Regel wird die Sooreruption im Munde durch eine erythematös-katarrhalische Stomatitis eingeleitet, und gleichzeitig wird die Reaktion des Speichels eine sauere. Letzteres ist nicht immer der Fall, denn man beobachtet auch neutrale Reaktion. Die sauere Reaktion soll nach den beiden genannten Autoren mehr indirekt wirken, indem sie durch die saueren Gärungen, die sie erzeugen, das Mundepithel verändert und die Spaltung des Milchzuckers in Glucose und Galaktose begünstigt.

Moro (1910) meint, von dem Bergschen Gesetze, nach dem der Soor nur auf geschichtetem Pflasterepithel hafte, gebe es häufige Ausnahmen. Fast in jedem Milchstuhl, auf der Warzenhaut stillender Frauen und in der Kuhmilch ist Soor kulturell nachweisbar. Übrigens finde er sich oft auch als Bewohner der normalen Mundhöhle des Kindes, worauf ja, wie früher erwähnt, bereits Epstein hingewiesen hat.

Meist handelt es sich um Kontakt- seltener um Luftinfektionen. Zur Wucherung bedürfe es einer lokalen Disposition, die bei gesunden Kindern meist durch eine traumatische Stomatitis geschaffen werde. Die Trockenheit der Mundschleimhaut in Verbindung mit sauerer Reaktion des Sekrets wirken gleichfalls fördernd, ebenso die relative Ruhe der kindlichen Mundhöhle, die ihre Selbstreinigung hindert.

Prophylaktisch empfiehlt Moro minutiöse Sauberkeit und gehört zu jener Gruppe von Autoren. die zur Unterlassung der Mundwaschungen raten.

Grenet und Fargin-Fayolle (1910 bezeichnen die Trockenheit der kindlichen Mundhöhle in den ersten Lebenswochen als ein die Soorhaftung begünstigendes Moment; gleiches stelle sich auch im Verlaufe von Verdauungstörungen ein. Weiter wirke begünstigend die sauere Reaktion der Mundschleimhaut, wie sie im Gefolge von Verdauungsstörungen oder durch Gärung der Milch im Munde entsteht. Übrigens sei diese oft erst eine Folge der Soorwucherung. Unter dem Einflusse der alkalischen Reaktion des Speichels werde der Milchzucker nicht in Glucose umgewandelt, die allein vom Soorpilz assimiliert wird. Nach den Beobachtungen der beiden Autoren geht der Sooreruption eine Stomatitis voraus, an die sich jene erst am dritten Tage anzuschließen pflegt.

Endlich wäre noch zu erwähnen, daß auch Plaut (1913) ein Erythem der Mundschleimhaut als konstante primäre Erscheinung des Mundsoors ansieht. Eine solche Stomatitis könne übrigens auch auf mechanischem Wege, z. B. durch Mundwaschungen, Zuckerschnuller u. dgl. m., hervorgerufen werden.

Man entnimmt dieser chronologisch geordneten Übersicht, daß auch auf diesem Gebiete eigentlich nach keiner Richtung eine Übereinstimmung der Autoren herrscht, ja selbst in prinzipiell leicht entscheidbaren Fragen, wie der nach der Reaktion des Mundsekrets, noch

keinerlei Einigung erzielt wurde. Daneben sind aber wichtige Punkte vollkommen übersehen worden und harren noch der klinischen und experimentellen Erledigung.

So unter anderem die Frage, inwieweit der Alkaleszenzgrad des Blutes, der schon beim normalen Neugeborenen ein sehr niedriger ist und bei Verdauungsstörungen eine weitere Herabsetzung erfährt, mitspielt. Denn die Tatsache, daß Soor auch bei schwerem Diabetes, Carcinom und im Greisenalter, also gleichfalls unter dem Einflusse niedriger Alkaleszenzwerte des Blutes, sich oft wieder einstellt, weist nach dieser Richtung, Es wird Aufgabe weiterer klinischer Forschung und namentlich experimenteller Arbeit sein, diese wichtigen Fragen zu entscheiden, zumal gewisse therapeutische Erfahrungen, auf die wir später zu sprechen kommen, gleichfalls in diesem Sinne zu deuten sind.

Auch in der alimentären Intoxikation, deren höhere Grade kaum ohne Soor einhergehen, haben wir ein Beispiel dafür, daß Erkrankungen, die mit einem starken Sinken der Blutalkaleszenz einhergehen, den Boden für die Haftung des Soorpilzes vorbereiten.

Man spricht in der letzten Zeit vielfach von einer physiologischen Dyspepsie der ersten Lebenstage (so z. B. bei von Reuß: Die Krankheiten des Neugeborenen), und so paradox dies im ersten Augenblick klingen mag, hat es doch seine gewisse Richtigkeit. Diese Zustände, wie man ihnen unter den günstigsten Bedingungen begegnet, sind offenbar in Analogie zu setzen mit anderen Erscheinungen, wie sie als Ausdruck des Kampfes des jungen Organismus gegen die ihm noch ungewohnten äußeren Einflüsse gedeutet werden müssen; in diese Kategorie gehört meines Erachtens, und dies trotz aller neueren Arbeiten, der Icterus neonatorum, ferner die Atelektase der Lungen, die hohe Neigung zu Infekten der Haut und Schleimhäute u. dgl. m. Auch diese den ersten Lebenstagen eigentümlichen Störungen der Digestion wirken in dem oben angedeuteten Sinne.

Was nun die Epithelbeschaffenheit und speziell die besondere Affinität der geschichteten Pflasterzellen für die Soorhaftung betrifft, so stimmt dies wohl im allgemeinen, hat jedoch, wie jeder halbwegs Erfahrene zugeben muß, vielfache Ausnahmen. So bei Mißbildungen, bei denen sich die Haftbedingungen verschieben, ferner in Fällen hochgradiger Kachexie, die teils lokal teils durch Herabsetzung der Blutalkaleszenz die Widerstandsfähigkeit schädigt.

Die Reaktion des Mundsekrets betreffend glaube ich, daß dieselbe durchaus nicht immer an der Oberfläche sauer sein muß, wenn z. B. der Mucosa anhaftende Schleimmassen oder massenhaft abgestoßene Epithelien sie abstumpfen. Viel wichtiger ist die sauere Reaktion des Gesamtorganismus, respektive die starke Erniedrigung der Gewebsalkaleszenz, und um die Rolle dieser als disponierender Faktor der Soorhaftung festzustellen, wird man in Hinkunft nicht das Mundsekret sondern das Blut auf seine Reaktion prüfen müssen.

Die Soorkrankheit ist in der Regel eine Affektion der Mundhöhle, von der aus eine Propagation des Pilzes auf benachbarte Gebiete und

evtl. auch ein Einbruch in die Blutbahn erfolgen kann. Daneben finden sich in der Literatur auch Beobachtungen mitgeteilt, in denen der Soor an anderen Körperstellen seine primäre Lokalisation vollzog, und mit diesen wollen wir uns zunächst beschäftigen.

## Soor bei Anginen und anderen Halsaffektionen.

Es handelt sich dabei teils um Kinder, teils, und zwar vorwiegend, um Erwachsene.

Die erste einschlägige Beobachtung, die ich ausfindig machen konnte, stammt von Tordeus (l. c.) der von einem 6 Wochen alten, sonst gesunden Säugling berichtet, bei dem unter Freibleiben der Mundschleimhaut sich ein Soorbelag am weichen Gaumen und an den Tonsillen vorfand.

Eingehender beschäftigt sich Freudenberg (1886) mit diesem Gegenstande. Er sah selbst einen Fall von Soorangina bei einem 24 1/2-jährigen Manne; die Tonsillen waren frei, die Diagnose erfolgte auf Grund der mikroskopischen Untersuchung. Ein zweiter mikroskopisch nicht agnoszierter Fall betraf einen 60jährigen Mann, der sich offenbar von seiner an Carcinomkachexie und Mundsoor leidenden Gattin infiziert hatte.

Brandenburg (1893) fand bei zwei gesunden Erwachsenen, die an Angina erkrankt waren, in den weißlichen Belägen Soor. In dem einen Falle blieb der Prozeß auf die Gaumenbögen und die Uvula beschränkt, im anderen stellten sich auch kleine Herde am Zahnfleisch ein, während die Zunge und die Wangenschleimhaut frei blieben.

Teissier (1895) sah bei einem mit sekundärer Lues behafteten Individuum eine pseudomembranöse Angina, die bakteriologisch lediglich Soor enthielt.

Stoos (1895) teilt die Krankengeschichte eines Dienstmädchens mit, das ein soorkrankes Kind pflegte und dabei eine auf die Gaumenbögen und das Zäpfchen lokalisierte Soorangina akquirierte.

Sendziak (1896), der sich mit diesem Thema ausführlich beschäftigt, hat eine ganze Reihe von Beobachtungen zusammengestellt. Sein Fall betraf ein 15jähriges Mädchen, das vor einem Monat schwere Diphtherie durchgemacht hatte, nach der Gaumensegellähmung zurückblieb und jetzt exsudative Rachenaffektion zeigte, die sich auf den Rhinopharynx und die Nase erstreckte. Mikroskopisch fand sich in den Belagproben typischer Soor. Der Prozeß heilte innerhalb zweier Wochen ab.

Schech beschrieb, wie Sendziak erwähnt, zwei Fälle von Soor bei gesunden Erwachsenen, und weitere derartige Beobachtungen sind von Fraenkel, Mlinik, Seifert u. a. mitgeteilt. Löri sah nach Pneumonie, Thorner nach Influenza Soor im Rachen und in der Nase auftreten. Massei und Fasano beschreiben Soorfälle, bei denen ein Übergreifen des Prozesses auf den Larynx erfolgte und Atembeschwerden auftraten. Seifert sah zweimal Ergriffenwerden der Zungentonsille,

und Valentin beobachtete bei einem neunjährigen Mädchen Soor des Nasopharynx in der Gegend der Tuben, welcher von da aus auf das Mittelohr übergriff.

De Stoeklin (1898) fand bei der Untersuchung von Rachenbelägen die von Angina- und Diphtheriefällen stammten, häufig Soor; es handelte sich um Kinder und Erwachsene. Der Nachweis gelang selten schon bei der mikroskopischen Untersuchung, meist erst kulturell.

Concetti (1900) zitiert in seiner schon erwähnten Arbeit Parrot, welcher Soor des Larynx und der Lungen beschrieb, sowie Massei, der über Soor der Stimmbänder berichtet. Auch Guimbretière sah eine schwere Angina, deren alleiniger Erreger der Soorpilz war.

Sreberny (1904) erwähnt eine Beobachtung von Altmann, welche eine 60 jährige Frau betraf, bei der am 13. Krankheitstage einer Pneumonie Soor am weichen Gaumen, den Tonsillen und der hinteren Rachenwand auftrat und sich von da aus bis zum Kehlkopfeingang und in beide Nasenhöhlen erstreckte. Derselbe verlief unter mäßigem Fieber, dauerte acht Tage und heilte dann aus. Die Patientin machte die interessante Angabe, daß sie bereits zweimal Pneumonien und im Gefolge derselben analoge Rachenaffektionen durchgemacht habe.

Außer dem bereits erwähnten Falle Thorners von Soor nach Influenza, zitiert Sreberny noch eine einschlägige Beobachtung von Rosenberg. Seine eigenen Fälle betrafen einen 28 jährigen gesunden und gut genährten Mann, welcher drei Tage nach einem Trinkexzeß eine Soorangina zeigte, die nach zwei Tagen schwand. Die zweite Beobachtung war eine 33jährige mäßig genährte Patientin, welche drei Wochen lang einen Belag auf der linken Tonsille zeigte, in welchem mikroskopisch nur Soor nachzuweisen war, und der erst nach energischer Jodpinselung schwand.

Heidsieck (1910) fand unter 300 von ihm untersuchten Rachenabstrichen dreizehnmal kulturell Soor, welcher mikroskopisch noch öfter nachzuweisen war. Zweimal ließ sich dieser Befund auch bei Gesunden erheben.

Moro (1910) beschreibt einen Fall von primärem Soor der Tonsillen bei anscheinend intakter Mundschleimhaut, den er als Soordiphtheroid bezeichnet.

Plaut (1913) erwähnt das Vorkommen von Soor bei katarrhalischer Angina und bei Gesunden. Er zitiert unter anderen Roger, welcher mittels Agarkultur in 3—4 Proz. aller untersuchten Anginen und wiederholt auch bei Diphtherie Soor nachweisen konnte, sowie Tomarkin, welcher unter 350 Diphtheriefällen 37mal Soor fand. Plaut selbst beobachtete gemeinsam mit Sachs einen elfjährigen Knaben, der an Angina litt, deren bakteriologische Untersuchung neben spärlichen Streptokokken massenhaft Soor ergab und ist der Meinung, daß der Soorpilz in solchen Fällen keine ätiologische Bedeutung habe sondern lediglich aus seinem saprophytischen Zustande in der Mundhöhle durch die vorhandene Entzündung der Schleimhaut zu stärkerer Entwicklung gelange.

Endlich ist hier noch die Mitteilung von Levy (1916) zu erwähnen, welcher Autor eine Soorangina beschreibt, aus der lediglich Soor gezüchtet werden konnte, welcher Pilz sich auch in einer Mixtura solvens fand, die der Patient, ein Apotheker, vorher getrunken hatte. Derselbe Autor konnte in einem Falle von Diphtherie nach Schwund der Membranen noch lange Soor in großen Mengen im Rachensekret nachweisen.

Von weiteren in der Mundhöhle und ihrer Umgebung lokalisierten durch den Soorpilz verursachten Prozessen wären zu erwähnen: ein Fall von Grasset (1893), in dem es sich um einen Absceß der Gingiva handelte, der Soor und Staphylokokken enthielt; ferner eine Beobachtung von Pineau, der bei einer in der Rekonvaleszenz eines puerperalen Fiebers befindlichen Frau im Eiter eines in der Submaxillargegend lokalisierten Abscesses Soor in Reinkultur nachwies, sowie eine Beobachtung von Zusch (1908), die kurz folgende war: eine 66jährige Frau zeigt eine Schwellung der rechten Wange; im Munde findet sich beiderseits im Bereiche der Gingiva sowie auf der Zunge und Wangenschleimhaut Soor. Die Anschwellung der rechten Wange zeigt den typischen Charakter einer Noma, mit der ein Weiterwuchern des Soors einherging, der sich allmählich über den ganzen Rachen und den Mundboden erstreckte. Bei der Sektion der Patientin fand sich der Soor auch im Pharynx, Oesophagus, der Epiglottis, dem Larynx, und der Trachea. An einzelnen Stellen, z. B. dem Kehldeckel, bestand Ulceration und Nekrose des Knorpels. Am Rande des Wangengeschwürs war kein Soor zu finden, weshalb es sich auch nicht sicher sagen läßt, ob sich derselbe an der Entstehung der Noma beteiligt hat.

Comby (1904) erwähnt eine Beobachtung von Brindeau, die einen Neugeborenen betraf, der zunächst an Mundsoor litt, und bei dem sich nach einigen Tagen eine Schwellung der rechten Parotis einstellte, die allmählich erweichte. In dem mittels Pravazspritze aspirierten blutig-serösen Inhalt des Parotisabscesses fand sich Soor in Reinkultur. Nach erfolgter Incision ließ sich aus dem Eiter auch Staphylococcus aureus züchten. Bei der Sektion des Kindes fand sich ein Retropharyngealabsceß sowie amyloide Degeneration der Leber und der Nieren. Es handelt sich also nach Auffassung des Autors um eine durch den Soor gebahnte Staphylokokkeninfektion.

## Soor der Haut und ihrer Anhangsgebilde.

Die Mitteilungen über solche Vorkommnisse fließen sehr spärlich. Zunächst sind da die Befunde von Soor an der Haut der Brustwarzen stillender Frauen zu erwähnen, wie sie Kehrer (s. o.) zitiert. Es sind dies Beobachtungen von Girtanner, Rayer, Trousseau, Bouchut, Simonis, Empis und Gubler, denen sich die bereits erwähnten von Berend anschließen. Cao (1900) isolierte aus dem Präputialsmegma eines gesunden Individuums, den Zwischenzehenräumen, dem Inhalt einer Pockenpustel, dem Nasenschleim eines Gesunden sowie aus dem Conjunctivalsekret eines an Trachom Leidenden einen Pilz, der zum

mindesten in die Gruppe Soor gehört. Im Tierversuch wirkten diese Pilze akut oder chronisch letal, wobei es in ersterem Falle zu toxischer Wirkung auf das Protoplasma, in letzterem daneben auch zur Bildung von Granulomen kam. Auch pyogener Effekt wurde von ihm beobachtet.

Sehr interessant und bisher ohne Analogon sind die Beobachtungen von Ibrahim (1911) über Soormycose der Haut bei Säuglingen, von welcher Affektion er in kurzer Zeit sechs Fälle sah, und die daher durchaus nicht so selten zu sein scheint. Es handelt sich um das Aufschießen kleiner Eiterpusteln, in deren Inhalt mikroskopisch und kulturell Soor nachzuweisen ist. Die Beobachtungen sind kurz folgende: I. Drei Wochen altes Kind mit Mundsoor und einer Hautaffektion an den Unterschenkeln und Sohlen sowie in der Unterbauchgegend. Von letzterer aus wird aus einer Blase Soor kultiviert, ebenso aus einer in der Lendengegend situierten. II. Drei Wochen altes Kind; die Umgebung des Anus und der Vulva stark wund, in der Peripherie dieser intertriginösen Partien kleine Bläschen, solche auch am Halse, daneben Mundsoor. Aus einem isoliert stehenden Bläschen am Mons Veneris wird Soor kultiviert. III. Zwei Wochen altes Kind mit starkem Mundsoor, am Oberschenkel rechts innen ein isoliert stehendes kleines Bläschen mit rotem Hof, aus dem sich Soor züchten läßt. IV. Zwei Wochen altes Kind mit starkem Mundsoor und Intertrigo, in dessen Umgebung Papeln und Bläschen sitzen; solche finden sich auch auf den großen Labien und an der Innenseite der Unterschenkel. Aus einzelnen dieser Bläschen wird Soor nebst Eiterkokken gezüchtet, ebenso aus einer Schleimflocke des Stuhls. V. Drei Wochen altes Kind mit Mundsoor und Intertrigo, aus dessen Bläschen Soor kultiviert wird. VI. Vier Wochen altes Kind mit mäßigem Mundsoor und einem Exanthem der unteren Körperhälfte, das aus kleinen Bläschen besteht, in deren Inhalt Soorconidien und —mycelien nachweisbar sind, ohne daß im mikroskopischen Präparat andere Mikroben zu sehen waren. (Gezüchtet wurde in diesem Falle nicht.)

Aus diesen Beobachtungen geht klar hervor, daß der Soor auch auf der Haut zu wuchern vermag, die mit ihrem geschichteten Pflasterepithel besonders in den ersten Lebenswochen günstige Haftbedingungen bietet.

Auch Heubner sah in dem von ihm beobachteten, später genauer zu besprechenden Falle von Allgemeininfektion mit Soor Eiterblasen auf der Haut.

Ibrahim ist der Meinung, daß die Pilze aus dem Stuhl in die Haut gelangen; dabei müssen entzündliche Veränderungen dieser nicht vorhanden sein. Vielleicht bahnen ihnen Eiterkokken den Weg, so daß es sich dann um Misch- oder Sekundärinfekte handeln würde. In dem letzterwähnten Falle Ibrahims scheint aber der Soorpilz alleiniger Erreger der Hautaffektion gewesen zu sein.

Schließlich wäre an dieser Stelle noch die von Plaut zitierte Beobachtung von Fuchs zu erwähnen, der Soor der Fingernägel bei einem $3^1/_2$jährigen Mädchen fand, was wohl ein Unikum sein dürfte.

## Soor der Lungen.

Die Lungen gelten im allgemeinen als soorimmun, was sowohl aus Sektionsbefunden als aus experimentellen Untersuchungen geschlossen wurde, doch verfügen wir über eine allerdings sehr geringe Zahl von Beobachtungen, in denen sich Soor im Sputum, in Exsudaten der Pleura usw. nachweisen ließ.

So berichtet Freyhan (1891) über einen Fall von Rosenstein, der bei einem an putrider Bronchitis leidenden Mädchen zahlreiche aus Oidium albicans bestehende Pfröpfe im Sputum fand und verfügt über eine eigene Beobachtung, welche einen 22jährigen Mann betraf, der an hämorrhagischer Pleuritis und Pneumonie litt, und dessen Sputum einen eigentümlichen Geruch nach frischer Hefe aufwies. Mikroskopisch fanden sich darin zahlreiche aus Soor bestehende Pfröpfe, während Mund und Rachen intakt waren. Diese Sputumbeschaffenheit hielt drei Wochen an, und dann trat Heilung ein. Freyhan macht die allerdings etwas willkürliche Annahme, daß es sich um sekundäre Soorentwicklung auf Basis eines durch Embolie verursachten Lungenprozesses gehandelt habe.

Legay und Legrain (1893) sahen bei einer 28jährigen an Tuberkulose der Lungen erkrankten Frau im Sputum neben Tuberkelbazillen auch zahlreiche Soorpilze.

## Soor der Harnblase.

Auch in der Vesica urinaria ist Soor wiederholt nachgewiesen worden, so von Senator, Brik und von Frisch bei Diabetikern, wobei die Beobachtung des letztgenannten Autors mit Pneumaturie einherging. Wossidlo (1909), welcher dieses Thema eingehend bearbeitet hat, berichtet von dem mir im Original nicht zugänglichen Falle von Frisch, daß es sich um eine 64jährige Frau handelte, die unter den Erscheinungen einer heftigen Cystitis erkrankte, welche nebst trübem Harn auch starke Pneumaturie produzierte. Im Urin fanden sich neben Eiterzellen und Epithelien Pilzmycelkörner. Cystoskopisch ließ sich auf der fleckenweise geröteten Blasenschleimhaut hier und da eine hanfkorngroße Auflagerung nachweisen. Wossidlo selbst beobachtete einen 30-jährigen Mann, der an chronischer Gonorrhöe litt, und in dessen Harn eines Tages neben einigen Bakterien Hyphomyceten auftraten, deren Artbestimmung nicht gelang. Während mehrerer Wochen fanden sich diese Pilze besonders nach Massage der Prostata und der Samenblasen immer wieder im Urin. Der Autor vermutet Eindringen derselben mit unsuberen Instrumenten in die Blase.

Endlich hat Guiart (1911) bei der cystoskopischen Untersuchung einer Schwangeren im Harn der rechten Niere Soor nachgewiesen und vermutet auf Grund von Tierversuchen eine hämatogene Infektion dieses Organs.

## Soor der weiblichen Geschlechtsorgane.

Solche Befunde scheinen viel häufiger zu sein. Haußmann, der diesem Gegenstande eine eigene Monographie widmete (1870), zitiert

von älteren Autoren Wilkinson, der bei einer alten Frau im Gebärmutterschleim Algen nachwies, und Trousseau, der unter 80 untersuchten Pensionatsmädchen bei elf derselben Soor in Verbindung mit Schwellung der großen Labien fand, was jedoch Haußmann dahin berichtigt, daß es sich wohl um eine Verwechslung mit auf onanistischem Wege entstandener Vulvitis gehandelt haben dürfte, zumal auch eine mikroskopische Untersuchung fehlt. Martin fand bei einer Gravida Pilze im Sekret der Genitalien; eine neben derselben liegende Person gebar vorzeitig und zeigte Zungensoor. Küchenmeister beschreibt zwei einschlägige Fälle, von denen der eine gleichfalls eine Schwangere betraf und meint, daß Ärzte oder Hebammen, die zuvor ein soorkrankes Kind versorgt haben, solche Infektionen verschulden. Vogel fand bei Soorkranken auf den Lippen, dem Kinn und den weiblichen Genitalien Soorwucherung, wenn die betreffenden Stellen erodiert waren, und Hallier beobachtete bei einer Diabetikerin im Scheidenschleim neben Leptothrix auch Soorpilze.

Haußmann selbst machte Übertragungsversuche bei Schwangeren, die positiv ausfielen; das Ausgangsmaterial bildete zum Teil Soor Gravider, zum Teil Mundsoor von Kindern.

Das ursächlich wichtigste Moment des Vaginalsoors erblickt er in der Gravidität, denn von den 18 Fällen früherer Beobachter betrafen 12 Schwangere, von seinen eigenen 27 gravide und nur 2 nicht gravide Frauen, was, auf sein Material bezogen, 11 Proz. gegen 1 bis 2 Proz. ausmacht. Wie bereits erwähnt ist Haußmann der Meinung, daß die Infektion der Neugeborenen gar nicht selten während ihres Durchtrittes durch den Geburtskanal bei vorhandenem Genitalsoor der Mutter erfolge, eine Ansicht, die auf schwachen Füßen steht, und auch keinen Anklang gefunden hat.

Giulini (1891) berichtet über Soor der Vulva bei einer Gravida aus dem 2. oder 3. Schwangerschaftsmonat, der nach fünftägigem Bestande ausheilte. Die durch die Gravidität verursachte Auflockerung der Vaginalschleimhaut hatte seiner Meinung nach wohl das Haften begünstigt. Ein älteres Kind der Patientin hatte zwei Monate vorher an Mundsoor gelitten.

Döderlein (1892) fand unter 50 gesunden Schwangeren bei 18, also in 36 Proz., Soor. Er erwähnt Untersuchungen von Steffek, der bei seinem Material nur in 6 Proz. Soor nachwies und Winter, dem dies in 20 Proz. gelang. Bei sämtlichen Fällen fehlten klinische Erscheinungen, und das Scheidensekret war normal. In pathologischen Fällen, respektive solchen mit pathologischem Scheidensekret, wurde Soor stets vermißt.

Fischer (1896) beschreibt vier Fälle von Soor der weiblichen Genitalien, von denen der eine selbständig, die anderen akzidentell waren. Von den letzteren litten zwei an Gonorrhöe, der dritte, eine Gravida im vierten Monat, an Ulcus molle. Von der Vulva erstreckte sich die Affektion meist auf die Vagina; zwei Patientinnen erkrankten erst während der gynäkologischen Behandlung, so daß Fischer eine

Infektion durch ihre eigenen Hände annimmt. Die Behauptung, daß Soorkeime einen häufigen oder gar konstanten Befund im Scheidensekret darstellen, widerlegt Fischer auf Grund systematischer Untersuchungen.

Von Herff (1897), welcher sich gleichfalls eingehend mit dieser Frage beschäftigte, fand unter 13 283 Frauen 24 Fälle sicherer Colpitis mycotica acuta und subacuta. Im heißen August des Publikationsjahres kamen unter 400 weiteren Patientinnen 3 Fälle hinzu, davon 2 bei Graviden. Die Beobachtungen häuften sich überhaupt in der warmen Jahreszeit, was mit der leichten Zersetzlichkeit des Genitalsekrets in Beziehung gebracht wird. Von den 24 Frauen der ersten Gruppe waren 15 gravid u. zw. meist in den späteren Schwangerschaftsmonaten, so daß wohl auch eine stärkere Auflockerung und reichlichere Sekretion der Genitalschleimhaut mitspielen dürften. Von Nichtschwangeren waren besonders ältere Frauen affiziert, fast alle mit mangelhaftem Scheidenschluß. Ein Fall betraf ein dreimonatliches Kind, das an Mundsoor litt.

Die Nachforschungen nach der Infektionsquelle bleiben meist resultatlos; in einem Fall war sechs Wochen früher Sooraffektion des Kindes vorausgegangen.

Sechzehnmal unter 26 Fällen handelte es sich um Soor, in vier weiteren um eine andere Moniliaart, je einmal um Leptothrix und einen hefeähnlichen Sproßpilz; die restlichen vier Fälle konnten nicht eingehender untersucht werden.

Außerordentlich interessant und wenig beachtet sind die Mitteilungen von Epstein (1904) über dieses Thema. In seiner Bearbeitung der Krankheiten des weiblichen Genitale bei Säuglingen im Traité des Maladies de l'Enfance äußert er sich dahin, er habe nicht selten bei schwachen frühgeborenen Kindern mit klaffender Vulva und vorspringenden kleinen Labien, die einige Wochen alt waren, an Verdauungsstörungen litten und gleichzeitig Mundsoor hatten, an den freien Rändern und der Innenfläche der kleinen Labien, die eine zottige Beschaffenheit zeigte, kleine weiße Flecke beobachtet, die mikroskopisch Fäden und Conidien enthielten. Kulturell ließ sich typischer Soor nachweisen.

Littauer, welcher diesen Gegenstand gleichfalls bearbeitet hat (1905), konnte im Laufe zweier Jahre bei 6 Frauen Hefezellen allein, bei 30 Conidien und Mycel im Genitalsekret nachweisen; von den letzteren zeigten 18 Vaginitis mit Plaquesbildung.

Der letzte publizierte Fall von Vulvasoor ist von Golliner (1916) mitgeteilt worden.

## Soor im lebenden Magendarmkanal.

Wenn wir von den später zu besprechenden pathologisch-anatomischen Befunden und dem bereits erwähnten Nachweis des Pilzes in den Entleerungen der Säuglinge absehen, so findet sich in der Literatur eine einzige Beobachtung, die den Befund von Soor in lebenden Darm-

partien mitteilt. Es ist dies der Fall von Deneoke (1902), welcher bei einem Knaben Entzündung des Meckelschen Divertikels beobachtete, die durch den Soorpilz verursacht war.

## Allgemeininfektion mit Soor.

Die bereits intra vitam beobachteten und wenigstens vermutungsweise richtig gedeuteten einschlägigen Vorkommnisse sind recht spärlich. Guidi (1896) berichtet gleich über mehrere solche Fälle, doch ist seine Arbeit nicht sehr vertrauenerweckend. Einmal handelte es sich um eine fulminante Blutung nach Gefäßperforation im Gefolge einer tracheobronchialen Adenopathie bei einem dreimonatlichen Knaben, der vier Wochen vorher an Mundsoor gelitten hatte. Die Hilusdrüsen waren durch auf dem Lymphwege in sie gelangte Soorpilze vereitert. Die zweite Beobachtung betraf einen fünfmonatlichen Knaben mit Soor im Mund, Pharynx, Oesophagus und Larynx, bei welchem es zur Schwellung und später Vereiterung der Parotis kam. Im Eiter ließ sich mikroskopisch und kulturell lediglich Soor nachweisen, und nimmt Guidi eine Infektion auf dem Wege des Stenonschen Ganges an. Der dritte Fall war ein kleines Mädchen mit Varicella, bei dem im Verlaufe der Krankheit Mundsoor schwerer Natur auftrat, an den sich meningeale Symptome schlossen, unter denen das Kind starb. Bei der Sektion fand sich eine Reihe von Hirnabscessen, in deren Inhalt ausschließlich Soor nachzuweisen war, der sich auch im Perikard und den Gefäßen desselben vorfand, so daß Guidi eine von da ausgehende Hirnembolie supponiert.

Pineau (1898) zitiert in seiner These eine Beobachtung von Monnier, die einen 37jährigen Mann betrifft, der sich vor zwölf Jahren luetisch infiziert hatte, im Juli des Beobachtungsjahres an fötider Bronchitis erkrankte und bei der Aufnahme, der bereits Krämpfe vorausgegangen waren, eine rechtsseitige Jacksonepilepsie darbot, der er rasch erlag. Die Sektion ergab eitrige Meningitis und einen Absceß des linken Occipitallappens, in dessen Eiter sich neben Strepto- und Staphylokokken Soor fand, der wohl auch die fötide Bronchitis veranlaßt hatte.

Wenn auch diese Beobachtungen an Beweiskraft manches zu wünschen übrig lassen, verfügen wir über einen Fall von Heubner (1903), welcher wohl als einwandfrei bezeichnet werden kann. Es handelt sich um ein 16 Monate altes Mädchen, das zunächst eine exsudative Angina mit hohem Fieber zeigte, in deren Produkten Strepto- und Staphylokokken nachzuweisen waren, und an die sich eine eigentümliche exsudative Affektion der Tonsillen schloß, deren Belag mikroskopisch und kulturell Soor aufwies. Später gesellten sich dazu septische Allgemeinerscheinungen, unter denen das Kind starb. Die mikroskopische Untersuchung einer Tonsille und eines Stückchens einer Niere durch Heubner ergab in ersterer oberflächliche Nekrose und sowohl im Bereiche dieser als auch in der Tiefe vorhandene Soorwucherung. Auch in einer angelagerten Lymphdrüse fanden sich reichlich Conidien im Gewebe. In der Nieren-

rinde war starke Injektion der Gefäße vorhanden, und die Capillaren sowie stellenweise auch die Glomerulusschlingen erwiesen sich mit Conidien, zum Teil auch mit Mycel erfüllt.

Kurz darauf hat von Hiebler (1904) die Krankengeschichte einer 46 jährigen Frau veröffentlicht, die unter den Erscheinungen einer Spondylitis cervicalis zur Aufnahme gelangte und bei der Sektion einen Abscess der linken Kleinhirnhemisphäre, eitrige Infiltration und Ödem der hinteren Pharynxwand, einen Senkungsabscess an der Halswirbelsäule und einen Eitersack in der Gegend des hinteren Mediastinums zeigte, aus welchen Herden sich sämtlich nur Soor kultivieren ließ, der somit eine letale Pyämie verursacht hatte.

## Symbiose des Soor mit Spaltpilzen.

Wir haben schon in den vorstehenden Ausführungen Gelegenheit genommen, auf den gleichzeitigen Nachweis von Soor und Spaltpilzen aufmerksam zu machen und wollen uns jetzt mit der Frage beschäftigen, ob diese Symbiose auf den Verlauf des Prozesses, seine Propagation und die Virulenz der dabei zusammenwirkenden Kleinwesen von Einfluß ist.

Auch da ist zunächst Epstein zu erwähnen, dessen Mitteilungen zeitlich zwar schon lange zurückliegen, aber immer noch sehr interessant und aktuell sind. Er fand in schweren Soorfällen mikroskopisch reichliche Beimengung von Kokken und sprach sich dahin aus, daß die begleitenden Mikroben das Auswachsen des Soor zu Fäden verhindern.

Schmorl (1890), auf dessen Fall wir noch im Kapitel pathologische Anatomie zurückkommen, fand bei demselben, der ein elfjähriges, an Typhus leidendes Mädchen betraf, im Rachenbelag Soor und zahlreiche Spaltpilze. Kulturell gingen neben Soor Kokken und Bazillen auf, über deren Art er sich nicht äußert. In der nekrotischen Pharynxschleimhaut fanden sich oberflächlich und in der Tiefe reichliche Kokkenhaufen neben spärlichem, schlecht färbbarem Soor. Einzelne kleine Venen daselbst waren thrombosiert, und erschienen die Kokken in die Thromben eingeschlossen. Aus Kulturen der tieferen Pharynxpartien wuchsen verflüssigende Stäbchen, Streptokokken, Staphylokokkus aureus und albus, sowie Soor. Aus der Milz ließen sich Typhusbazillen, Eiterkokken und Soor kultivieren. In den Glomeruli und den Capillaren der Niere fanden sich Kokkenembolien, ebenso im Zentrum kleiner im Nierengewebe vorhandener Abscesse. Aus den Nieren wuchsen Typhusbazillen, Strepto- und Staphylokokken und Soor.

Nach der Ansicht Schmorls waren von den primär vom Soor befallenen Schleimhäuten entwicklungsfähige Keime in die Blutbahn gelangt und hatten sich in den Nieren weiter entwickelt. Die durch Eiterkokken bedingte Rachennekrose gab Gelegenheit zum Eindringen des Soor in die Blutbahn. Hier ist also zum erstenmal von einer bahnenden Wirkung der Spaltpilze die Rede, der wir noch öfter begegnen werden.

Döderlein, auf dessen experimentelle Untersuchungen wir gleichfalls noch näher zu sprechen kommen, impfte 18 Kaninchen subcutan

mit dem Scheidensekret gesunder Schwangerer und erzielte damit in acht Versuchen kein Resultat, in den restlichen zehn Eiterung an der Injektionsstelle. Aus dieser ließ sich bei vier Tieren Soor rein kultivieren, in den übrigen sechs Fällen war der Eiter steril. Döderlein faßt die Entzündung als durch die Eiweißstoffe der abgestorbenen Scheidenbazillen bedingt auf. Schon bei diesen Versuchen begegnen wir einer später wiederholt auftauchenden Erscheinung, daß der Soorpilz an Tenazität die Spaltpilze übertrifft.

Legay und Legrain enthalten sich betreffend die Symbiose von Soor und Tuberkelbazillen in ihrem schon erwähnten Falle des Urteils.

Eingehende und direkt auf diese Symbiose zielende Untersuchungen hat Stoos (l. c.) angestellt, deren wesentliche Ergebnisse hier kurz berichtet werden sollen. Er beschreibt zunächst einen Fall von Soorangina, die bei einem Dienstmädchen auftrat, das sich mit der Pflege eines soorkranken Kindes befaßte. Der Prozeß war auf die Gaumenbögen und die Uvula lokalisiert. In Deckglaspräparaten des Belags fanden sich Hefezellen, spärliche Mycelien, Diplokokken und Kokken in Gruppen. Kulturell ließ sich Soor, Strepto- und Staphylokokkus gewinnen.

Stoos unterscheidet die von ihm beobachteten Soorfälle in vier Gruppen: 1. Soor mit Streptokokken, 2. Soor mit Staphylokokken, 3. Soor mit Bazillen und 4. sonstige Beobachtungen.

Seiner Erfahrung zufolge tritt Soor niemals allein auf, sondern ist stets, und zwar meist von sehr zahlreichen anderen Mikroben umlagert. Diese sind Spaltpilze, namentlich Kokken, während er nur in einem Falle kleine Bazillen fand und niemals Leptothrix nachweisen konnte, so daß er die Dignität dieser Beobachtungen, wie sie von verschiedenen Seiten mitgeteilt werden, bezweifelt. Die gefundenen Kokken sind teils Streptokokken, teils Staphylokokken, während der Coccus conglomeratus der bei gewöhnlichen Anginen eine ziemlich wichtige Rolle spielt, bei der Sooraffektion stark in den Hintergrund tritt. Die Verbindung Strepto- und Staphylokokken mit den Soorzellen ist stets eine sehr innige, so daß Conidien und Mycel von ihnen eingescheidet erscheinen. Manchmal sind die Kokken so zahlreich, daß sie die Soorelemente ganz zurückdrängen, die sich unter solchen Verhältnissen bloß mikroskopisch, nicht aber kulturell nachweisen lassen.

Was nun die Bedeutung der Spaltpilze für die Pathogenese und den Verlauf der Soorkrankheit anlangt, so äußert sich Stoos darüber in folgender Weise: die Kokken sind stets schon zu Beginn der Krankheit vorhanden und es fragt sich, ob sich dieselben nicht protopathisch entwickeln, der Soorpilz deutheropatisch, oder aber, ob beide gleichzeitig auftreten. Stoos ist der Meinung, daß die Strepto- und Staphylokokken zuerst auftreten und den Boden für die Soorpilze vorbereiten, indem sie eine erythematöse Stomatitis erzeugen. Aber auch das weitere Wachstum des Soor soll durch sie beeinflußt werden. Während es Stoos mit reinem Soor erst nach höhergradiger Läsion der Mundschleimhaut bei Tieren gelang, ihn daselbst zur Haftung zu bringen, genügten bei Verwendung von Mischkulturen von Soor und Eiterkokken bereits mini-

male Verletzungen der Mucosa zur Erreichung eines positiven Erfolges. Bei intravenösen Injektionen von Mischkulturen gelangte nur der Soorpilz zur Wirkung und war auch in den Produkten sowohl mikroskopisch als kulturell allein nachweisbar. Ähnliche Erfahrungen machte dieser Autor auch bei subkutaner Injektion von Mischkulturen. Es scheint daraus hervorzugehen, das bei der Assoziation des Soor mit Spaltpilzen diese ihre Virulenz einbüßen.

Sendziak nimmt für seinen schon erwähnten Fall von Soor im Munde, Rachen und auf der Zunge, der sich einen Monat nach einer schweren Rachendiphtherie einstellte, einen bahnenden Einfluß dieser an, die sonst gar nicht oder selten vom Soor ergriffene Partien diesem zugänglich machte.

De Stoeklin hat sich gleichfalls eingehend mit der Frage der Symbiose beschäftigt, ist dabei jedoch zu anderen Ergebnissen gelangt als Stoos. Er untersuchte Rachenbeläge diphtherieverdächtiger Fälle und fand dabei häufig neben Diphtheriebazillen resp. Eiterkokken den Soorpilz. Er spricht direkt von einer Diphtherie und Angina mit Soor. Aus zehn Angina- und sechs Diphtheriefällen züchtete er den Soor heraus, der stets mit saprophytischen oder pathogenen Mikroorganismen assoziiert war. Nur einmal, es war dies in einem von Tomarkin untersuchten Falle aus dem gleichen Material, fand sich eine Kombination von Soor mit Leptothrix, ein im ganzen recht seltenes Vorkommnis. Die von de Stoeklin gezüchteten Pilze waren Diphtheriebazillen, Dipolstreptococcus major et minor, Cocus conglomeratus, Bacterium coli, Staphylococcus aureus et albus, Proteus vulgaris, Bacillus Lewis, kurz die ganze Flora der Anginen.

Der aus solchen Halsaffektionen gezüchtete Soorpilz war aber nicht pathogen, was sowohl für die diphtheritischen wie für die nichtdiphtheritischen Prozesse gilt, und schon dadurch stehen diese Befunde im Gegensatz zu denen von Stoos.

Es frug sich nun weiter, ob etwa die Symbiose an diesem Virulenzverlust schuld sei. Es kamen da drei Möglichkeiten in Betracht: entweder bestand Koexistenz der Pilze, oder Assoziation derselben, oder endlich Antagonismus.

In Kulturversuchen fand de Stoeklin, daß aus Anginen gezüchteter Soor durch Assoziation mit Diphtheriebazillen pathogen wird und seinerseits auch die Virulenz der Diphtheriebazillen steigert, wie dies aus folgenden Experimenten hervorgeht: Mit einer sehr virulenten Diphtheriebazillenkultur, deren Filtrat nach 21 Tage langer Züchtung gewonnen, Meerschweinchen von 300 g in der Menge von 0,01 innerhalb von 5 Tagen tötete, während die viertägige, nicht filtrierte Bouillonkultur dies erst in der Menge von 0,1 tat, wurden fünf Bouillonröhrchen geimpft, von denen vier überdies noch mit Soorkulturen, die von diphtheriekranken Individuen stammten, besät wurden. Nach zehntägigem Verweilen im Brutschrank erhielten zehn Meerschweinchen von dieser Mischkultur je 0,1 ccm (also die Dosis letalis minima) subcutan. Daneben wurden Kontrollen mit Reinkulturen infiziert. Die lokale Schwellung

war bei den Versuchstieren größer, zeigte entzündlich-hämorrhagische Beschaffenheit, enthielt lediglich Soor und bewirkte den Tod der Tiere schneller als die Diphtheriekultur ohne Soorzusatz.

Es wurden weiter vier Kaninchen, welche früher intravenös mit Soor infiziert worden waren und daraufhin keine Krankheitserscheinungen boten, nunmehr mit 5 ccm der alten Soorkultur und 0,1 der Mischkultur von Soor und Diphtheriebazillen infiziert. Drei dieser Tiere gingen ein und zeigten hämorrhagische Herde in den Nieren und Lungen, in denen mikroskopisch Soorfäden nachzuweisen waren und aus denen sich Soor kultivieren ließ. Das vierte Tier und das Kontrollkaninchen, welch lezteres nur Diphtheriekultur erhalten hatte, blieben vollkommen wohl und zeigten bei der nach 18 Tagen vorgenommenen Tötung in den Organen keinen Befund. Die Beweiskraft dieser schönen Versuche leidet nur dadurch, daß eines der Versuchstiere am Leben blieb, was de Stoeklin dadurch zu erklären sucht, daß wohl die bei demselben zur Anwendung gelangte Diphtheriekultur keine genügende Virulenz besaß. Immerhin zeigten die Experimente, daß der Tod der Tiere durch reine Soorwirkung erfolgte.

Weiterhin wurden zwei kleine Meerschweinchen mit je 1 ccm Flüssigkeit plus 0,1 Soorkultur subcutan infiziert und waren nach drei Wochen vollkommen wohl. Eine aus dem Ödem eines an der Infektion Soor plus Diphtheriebazillen eingegangenen Meerschweinchens gezüchtete Soorkultur wird in der Menge von 0,2 ccm zwei größeren Meerschweinchen subcutan eingespritzt, und auch diese Tiere sind nach drei Wochen noch vollkommen wohl. Der Soor braucht also, wie de Stoeklin folgert, um im Organismus wirken und sich verbreiten zu können, die Symbiose mit Diphtheriebazillen.

Andere Tiere erhielten Mischkulturen von Soor und Diphtherie, einmal mit und einmal ohne Zusatz von Heilserum. Die ohne Serum infizierten Tiere gingen ein und zeigten den oben beschriebenen anatomischen Befund; aus dem lokalen Ödem wuchs nur der Soorpilz. Die mit Serum infizierten Tiere blieben wohl und zeigten nach der Tötung bei ber Sektion keine Spur einer Lokalreaktion.

Der Schluß, den de Stoeklin aus diesen Versuchen zieht, lautet dahin, daß der aus Anginen gezüchtete Soor unschädlich ist, jedoch durch Symbiose mit Diphtheriebazillen sowohl selbst eine starke Virulenzsteigerung erfährt als auch im gleichen Sinne auf die Diphtheriebazillen wirkt. Allerdings macht er selbst die einschränkende Bemerkung, daß aus der letzten Kategorie der Versuche nicht ersichtlich ist, wie viel bei dem Tode der Tiere auf Rechnung der Diphtheriebazillen und wie viel auf die des Soorpilzes kommt, da die Ausschaltung ersterer durch das Heilserum den Tod der Tiere verhinderte. Die Virulenzsteigerung des Soor geht jedoch aus den Experimenten unzweifelhaft hervor.

Man müßte auf Grund dieser Ergebnisse für den Soorpilz einen fakultativen Parasitismus oder latente Virulenz annehmen, die unter gewissen Bedingungen, wie z. B. durch Symbiose mit Diphtheriebacillen,

erwacht, und es wäre von Interesse, andere pathogene Bakterien gleichfalls in dieser Richtung zu prüfen.

Die Divergenzen zwischen seinen und den Stoosschen Befunden erklärt de Stoeklin damit, daß er mit Soor aus Anginen arbeitete, während Stoos den Pilz aus richtigen Soorerkrankungen gewann.

Bemerkenswert ist auch die Häufigkeit des Befundes von Soor bei Anginen und Diphtherien, denn sie betrug bei ersteren 10,5 Proz., bei letzteren 5,75 Proz. der Fälle. Dabei erwiesen sich sowohl die Anginen als auch die Diphtherien mit Soor als ausgesprochen schwere Erkrankungen, woran nach der Meinung de Stoeklins die Assoziation mit dem Soorpilze Schuld trägt.

Auch Concetti (1900), auf dessen weitausgreifende experimentelle Untersuchungen wir noch eingehender zu sprechen kommen werden, beschäftigte sich eingehend mit der Frage der Symbiose des Soor mit Spaltpilzen. Er züchtete den Soor in Kulturfiltraten von Proteus und Sarcine rubra, Bacterium coli, Kartoffelbazillen und Tuberkelbazillen, prüfte weiter den Einfluß der Symbiose mit diesen Pilzen und machte seine Versuche teils in vitro, teils im Tierkörper.

Die erwähnten Kulturfiltrate wirkten kachektisirend, und zu diesem marasmierenden Einfluß kann sich, wie Concetti meint, noch ein prädisponierender gesellen, der durch Giftwirkung die Resistenz gegenüber der Haftung und dem Effekt der verschiedenen pathogenen Keime herabsetzt, respektive steigert.

Er ging in der Weise vor, daß er die betreffenden Keime zunächst in neutrale Bouillon impfte und diese nach siebentägigem Wachstum durch Tonkerzen filtrierte, wobei die Keimfreihelt der gewonnenen Filtrate mikroskopisch und kulturell kontrolliert wurde. Dann erfolgte Injektion an Meerschweinchen in steigender Dosis, so daß bei einem ca. 300 Gramm schweren Tiere innerhalb von acht Tagen 15 ccm injiziert wurden. Für die Tuberkuloseversuche kam zentrifugiertes Pleuraexsudat eines Phthisikers zur Verwendung. Sämtliche Tiere nahmen an Gewicht ab, und zwar je nach der verwendeten Spaltpilzspezies in verschiedenem Grade. Dann wurde Soor injiziert, wobei mit der Dosis letalis minima (subcutan) begonnen wurde, später größere Dosen kamen, um die in älteren Kulturen eintretende Abschwächung der Wirksamkeit zu paralysieren. Daneben wurden Kontrolltiere einerseits mit Soor allein, anderseits mit Kulturfiltraten allein behandelt. Keines der verwendeten Filtrate wirkte steigernd auf die Soorinjektionen; nur die vorher mit Tuberkelbazillenzentrifugat behandelten Tiere gingen acht bis zwölf Stunden vor den Kontrollen ein.

Die Versuche mit bakterieller Assoziation in vitro erfolgten in der Weise, daß in eine vier Tage alte Proteuskultur Soor geimpft wurde oder umgekehrt in eine vier Tage alte Soorkultur Proteus. Nach viertägigem Zusammenwachsen wurden die Keime wieder isoliert und die so gewonnenen Soorkulturen nach viertägigem Verweilen im Brutschrank Meerschweinchen eingeimpft, wobei wieder Kontrolltiere gewöhnlich gehaltene Soorkultur erhielten. Auch diese Experimente lieferten ein

negatives Ergebnis, indem der Soor durch Symbiose mit Proteus keine Änderung seiner Wirksamkeit erfuhr.

Concetti ist also zu von den de Stoeklinschen abweichenden Ergebnissen gelangt, was wohl damit zusammenhängen dürfte, daß sich die verschiedenen Soorspezies offenbar different verhalten.

Zusch fand in dem bereits erwähnten Falle von Noma der Wange neben dem Soor in den affizierten Geweben mikroskopisch auch Staphylococcus aureus (kulturell agnosziert) und ist der Meinung, daß dieser dem Soorpilz die Eingangspforten eröffnet habe.

Heubner züchtete in dem von ihm beobachteten Falle von Allgemeininfektion mit Soor aus dem abgekratzten Tonsillenbelag nebst Soorpilzen Stäbchen. Die Erkrankung machte klinisch den Eindruck eines Rachendiphtheroids, und es frug sich, ob dieses die primäre Folge des Soor oder der Stäbchen oder eventuell eines dritten unbekannt gebliebenen Agens war. Die Art der gefundenen Bazillen hat Heubner nicht bestimmt.

Maresch (1907) konnte in dem von ihm sezierten Falle von Soor des Magens neben diesem Pilz große Kokken und einen kurzen gramfesten Bazillus züchten, über deren Art und Wirkungsweise er sich aber nicht äußert.

Heidsieck fand bei Rachenaffektionen diphtheritischer und nicht diphtheritischer Natur die daraus gezüchteten Soorstämme weniger pathogen als die bei Fällen von Mundsoor kultivierten, bestätigt somit die de Stoeklinschen Befunde.

Plaut ist der Meinung, daß Anginen und Diphtherien mit Soor meist schleppender verlaufen, als unkomplizierte Prozesse. Er beobachtete einen Fall von Tonsillartuberkulose mit Soor, die nach spezifischer Therapie des Soor ausheilte. Er sah ferner einen Fall von Soor, der mit Acremoium Potronii kompliziert war, welche beiden Pilze im Rachen vereinigt vorkamen, während sich das Acremonium auch im Gelenkeiter fand und die Hautmetastasen keinerlei Pilze (auch keinen Soor), enthielten. Seine Ansicht lautete dahin, daß dem Acremonium durch das Soormycel der Weg in die Blutbahn geebnet wurde.

Endlich ist hier noch zu erwähnen, daß Lewy einen schon kurz beschriebenen, Fall von Soorangina mitteilt, bei dem daneben noch Mundkeime gefunden wurden, und über einen Fall von schwerer Diphtherie berichtet, in dem sich neben den Diphtheriebazillen Soor fand, welch letzterer im Rachenabstrich die ersteren lange überdauerte.

Es ist natürlich sehr schwer, sich auf Grund dieser relativ spärlichen und widersprechenden Befunde respektive Versuche ein klares Bild über das Wesen der Symbiose des Soorpilzes mit anderen Erregern zu machen; viel scheinen sie einander gegenseitig nicht anzuhaben, und jeder ist gewissermaßen bemüht, sich seine Selbständigkeit zu wahren. Eines geht aber aus den vorliegenden Ergebnissen doch mit ziemlicher Sicherheit hervor, daß nämlich die Besiedelung sonst dem Soorpilz schwer zugänglicher Gewebe und Körperregionen sowie der Einbruch desselben in die Blutbahn in der Regel nach vorbereitender Aktion von Spaltpilzen erfolgt.

## Pathologisch-anatomische Befunde.

Die ältesten, wenn man so sagen darf bewußten, Befunde, die bereits mit dem histologischen Nachweis der Pilze und ihrer ursächlichen Bedeutung für die vorhandenen Organveränderungen arbeiten, stammen von Langenbeck (1839), der bei der Sektion eines Typhusfalles auf den Tonsillen, im Rachen und Oesophagus bis herab zur Cardia Aphthen, wie diese Affektion damals hieß, fand und darin mikroskopisch Pilzzellen und Pilzfäden nachwies. Ähnliche Auflagerungen bestanden auch auf Dünndarmgeschwüren und waren im flüssigen Darminhalt zu finden, und Langenbeck erklärte sie für die Erreger des Typhus. Bald nachher publizierte J. Vogel (1841) den Sektionsbefund eines 15jährigen an „Aphthen" verstorbenen Kindes, bei welchem er auf der Schleimhaut der Zunge und des Oesophagus bis herab zur Cardia Aphthen sah, in denen mikroskopisch Pilze zu finden waren. die Hefepilzen glichen. und stellenweise Fäden aussprossen ließen, An diese Mitteilungen schloß sich die grundlegende Publikation von Berg (l. c.), der, wie schon früher erwähnt, auf Grund eingehender klinischer Studien den Soor als spezifische Pilzaffektion erkannte, und von da ab sind die pathologisch-anatomischen Befunde sicherer einzuwerten, während vor dieser Zeit in den zahlreichen vorliegenden Beschreibungen, auf die an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll, vielfach septische und diphtheritische Prozesse mit der Soorkrankheit zusammengeworfen wurden.

Wenn wir, von der Mundhöhle ausgehend, die Befunde katalogisieren, so läßt sich hierüber folgendes sagen:

Soor der Tonsille: beschreibt Heubner bei seinem schon mehrfach erwähnten Falle von Allgemeininfektion mit dem Soorpilz. Die ihm zur Untersuchung überlassene Mandel zeigte ausgedehnte Nekrose, ebenso die Wand des hinteren Gaumenbogens, während die des vorderen noch färbbar war. An Eosin-Hämatoxylinpräparaten konnte er sich davon überzeugen, daß es sich um keine einfache Nekrose, sondern um hämorrhagisch entzündliche Veränderungen handle, denn man sah im ganzen Trümmerfeld nicht nur noch die Konturen erweiterter und dicht gefüllter Capillaren, sondern auch außerhalb der Ruinen noch ganz massenhafte Züge von Erythrocytenleichen, die sich mit Eosin matt färbten. Bei Fibrinfärbung fand sich an denselben Stellen Durchsetzung des ganzen Gewebes mit feinsten Fibrinfäden; es handelte sich somit um eine Diphtherie im anatomischen Sinne nach Virchow. Die Grenze gegen das Gesunde war nicht scharf; auf die Zone vollständiger Nekrose folgte ein Gebiet mit spärlichen noch färbbaren Leukocyten, zwischen denen strich- und punktförmige Blutungen gelegen waren; darauf folgte das gewöhnliche adenoide Gewebe.

Soor der Gaumenbögen war wiederholt Gegenstand histologischer Untersuchung. Zunächst finden wir bei Heller (1895), dem wir wohl die bedeutsamsten Studien über das Verhalten des Soorpilzes in menschlichen Geweben danken, solche Befunde mitgeteilt. Bei der

Untersuchung des Pharynx einer Leiche konnte er die Pilze im Bindegewebe und in den Gefäßen nachweisen. Schmorl (l. c.) hat in dem von ihm publizierten Falle von Soormetastase in den Nieren, auf den wir wir noch eingehender zu sprechen kommen, auch den weichen Gaumen und Pharynx untersucht. In ersterem fand er auf der Schleimhaut zahlreiche Kokken und Bazillen, sowie daneben dicht verfilzte Soorfäden, die in der obersten Epithelschichte wurzelten und vereinzelt bis in die mittlere reichten. Die Kerne waren gut färbbar, zwischen den Epithelien fanden sich hie und da Leukocyten eingestreut. Die Gefäße der Mucosa erschienen stark dilatiert, von Rundzelleninfiltraten und Hämorrhagien eingescheidet. Im Pharynx war die Schleimhaut nekrotisch; an der Oberfläche und in der Tiefe sah man Kokkenhaufen und spärliche schlecht färbbare Soorfäden. Die Muskulatur war kleinzellig infiltriert und durchblutet. Einzelne kleine Gefäße erschienen thrombosiert mit vereinzelten Kokken in den Thromben.

Zusch (l. c.) berichtet über die von Schwalbe gemachte Sektion des von ihm beobachteten Falles von Soor mit Wangennoma. Es wurde nur makroskopisch nachgesehen und dabei eine mächtige Soorwucherung in den oberen Verdauungswegen nachgewiesen, die sich auch auf Larynx und Trachea erstreckte, worüber noch zu berichten sein wird.

Heubner (l. c.) untersuchte auch den Pharynx seines schon erwähnten Falles und fand im hinteren Gaumenbogen alle Querschnitte der Muskelfasern glasig, homogen ohne Querstreifung, während sie im vorderen Gaumenbogen normal waren. Neben reichlichen Kokken und Stäbchen fanden sich ausgebreitete Strecken der abgestorbenen Gewebspartien bedeckt von dichtliegenden feinen längeren und kürzeren stark gefärbten Fäden, die zum Teil auch in die Tiefe der nekrotischen Substanz eindrangen und aus einer größeren Zahl von Gliedern zusammengesetzt erschienen. Die abgestorbene Substanz war auch in den tieferen Lagen von großen, runden oder eckigen Gebilden durchsetzt, die in dichten Haufen oder langen Zügen angeordnet und vielfach um die Querschnitte der Capillaren jedoch selten innerhalb derselben gelagert erschienen. Hie und da schien eine solche Zelle zu einem kurzen Faden auszuwachsen. Im normalen adenoiden Gewebe fehlten diese Zellen, fanden sich aber in der fibrösen Hülle der Tonsillen in Lymphspalten und Capillaren zu Sproßverbänden angeordnet und offenbar im Wachstum begriffen.

v. Hiebler (l. c.) fand in seinem gleichfalls bereits erwähnten Falle von Pyämie mit Soor als Erreger derselben Anwachsung der hinteren und teilweise auch der seitlichen Pharynxwand an die Halswirbelsäule. Dabei erschien die Pharynxwand graurötlich verfärbt und von sulzigem Ödem durchtränkt, das Buchten mit eiterig bröckeligem Inhalt einschloß. Beiderseits zogen Senkungsabscesse gegen die Supraclaviculargruben. Die Knochen, besonders der Querfortsatz des Epistropheus, erschien arrodiert, einzelne Lymphdrüsen am Halse vergrößert. Weitere Senkungsabscesse fanden sich im Pleurasack, in der Gegend

des hinteren Mediastinum und in der Höhe der ersten fünf Brustwirbel. Auch im Lungengewebe war eine Absceßhöhle nachweisbar.

Zunge: Über Untersuchungen dieser berichtet Heller (l. c.), der zwei Zungen untersuchte und dabei konstatieren konnte, daß die Soorfäden das Epithel durchwuchern und in das Bindegewebe, in dem einen Falle auch in die Blutgefäße eindringen.

Halslymphdrüsen: Heubner (l. c.) untersuchte eine der Trachea angelagerte und fand darin ausgedehnte Hämorrhagien in den Lymphräumen und Lymphsinus um die Follikelstränge. Mitten in diesen Blutkörperchenmassen sah man auch vereinzelte Hefezellen, die nicht zu Sproßverbänden angeordnet waren. Außerdem ließen sich massenhafte Fibrinfäden darstellen.

Oesophagus: Die Untersuchungen über den Soor der Speiseröhre sind recht zahlreich. Sie beginnen mit den Mitteilungen von Virchow aus dem Jahre 1852. Dieser sezierte einen 7 Wochen alten Knaben, der an Soor und Diarrhöen gelitten hatte und zehn Tage vor dem Tode Schlingbeschwerden darbot, so daß ihm schließlich nur noch ganz kleine Flüssigkeitsmengen beigebracht werden konnten. In der sehr abgemagerten Leiche fand sich auf der Zunge und den Tonsillen ausgedehnter Soor, im Pharynx viel zäher Schleim mit Soor gemengt. Der Oesophagus erschien in seinem Anfangsteile mit einer filzigen Haut überzogen, die bald in eine zusammenhängende Masse überging und die ganze Höhlung der Speiseröhre als solider Zylinder erfüllte, so daß auf einem Querschnitt keine Lichtung vorhanden war. In der Trachea fanden sich gleichfalls Soormassen, die sich in die Bronchien erstreckten, so daß an einer Stelle bereits ein Bronchus dritter Ordnung in seinem Lumen fast vollkommen erfüllt erschien. Der Prozeß an der Speiseröhre schnitt an der Cardia scharf ab, im Magen und Darm fand sich nichts. Mikroskopisch wurde an allen affizierten Stellen Soor nachgewiesen.

In einem zweiten Falle, welcher einen 15jährigen Knaben betraf, der an Typhus gestorben war, fand sich Soor in der Mundhöhle, der bis zur Cardia herabreichte, jedoch die Nase und die Lunge frei ließ. Auch bei diesem Kinde erschien die Speiseröhre total durch Soor obturiert

Eine weitere Beobachtung stammt von E. Wagner (1868), der ein eine Woche altes an Darmkatarrh verstorbenes Kind sezierte und in der Mundhöhle sowie in der oberen Hälfte des Oesophagus Soor nachwies. Die histologische Untersuchung der Speiseröhre ergab folgenden interessanten Befund; die oberflächliche Schichte des abgeplatteten Epithels stellenweise noch gut erhalten, die mittlere Epithellage durch Pilze vollkommen ersetzt, die unterste wieder größtenteils konserviert. Die Pilze wuchern meist auch im Schleimhautgewebe, selten jedoch bis unmittelbar an die Muscularis mucosae. Manche Pilzfäden ließen sich auch bis in die Gefäßlumina verfolgen. Es ist dies der erstmalige Nachweis des Eindringens des Pilzes in das Gefäßsystem. Die Mucosa hochgradig hyperämisch, leicht kleinzellig infiltriert.

Wagner folgert aus seinen Befunden, daß sich Soor auch auf intakter Schleimhaut ansiedeln könne. Die von ihm beschriebenen Bilder entsprechen der von Berg und Lebert ausgesprochenen Ansicht, daß der Soor zuweilen eine Zeitlang unter dem Epithel oder wenigstens unter dessen oberster Schichte sitze, während die mittleren Epithellagen bei reichlicher Wucherung des Soor mehr weniger vollkommen zugrunde gehen und die tiefste Lage normal bleibt. Die Pilze scheinen auf dem Wege der Kittsubstanz einzudringen und folgen in den tieferen Gewebslagen präformierten Bahnen, also den Hohlräumen des Bindegewebes, wofür die senkrechte Implantation und das Vorkommen im Innern von Gefäßen sprechen. Eiterbildung, wie sie von späteren Beobachtern wiederholt nachgewiesen wurde, konnte Wagner nicht finden.

Ribbert (1879), welcher einen Fall von Soormetastase im Gehirn beschreibt, auf den wir gleichfalls noch zu sprechen kommen, fand bei der Untersuchung des Oesophagus desselben das Epithel bis auf die Unterschichte zerstört, vermißte aber im subepithelialen Gewebe sowie in den Gefäßen Soorfäden.

Langerhans (1887) fand bei der Sektion eines 24jährigen Diabetikers im Pharynx einen grauweißen Soorbelag, der gegen den Oesophagus zu an Masse wesentlich zunahm und diesen in der Höhe des Ringknorpels bereits vollständig verstopfte, sich durch die ganze Länge der Speiseröhre erstreckte und an der Cardia scharf abschnitt. Mikroskopisch bestand der Belag im Oesophagus in seinen gegen das Lumen sehenden Teilen aus zahllosen Bakterien und spärlichem Soor sowie Plattenepithel und Rundzellen. Je mehr gegen die Wand zu, desto mehr nahm der Soor zu, während an den der Wand unmittelbar aufsitzenden Partien die Rundzellen den Soor fast verdrängten. Die Mucosa des Oesophagus war nirgends unterbrochen, zwischen Epithel und Muscularis mucosae in lebhaftester Proliferation, die Gefäße stark gefüllt. Die Soorfäden drangen nirgends in die Tiefe. Auffallend war die eitrige Entzündung ohne Eindringen der Pilze in die Tiefe. Langerhans ist der Meinung, daß der Soorpilz chemische Umsatzprodukte liefere, die eitererregend wirken, welche Vermutung durch die experimentellen Forschungen bestätigt worden ist, wie wir weiter unten sehen werden.

M. B. Schmidt (1890) hat sich eingehend mit dem Studium des Soor der Speiseröhre und der Luftwege beschäftigt und fünf einschlägige Beobachtungen publiziert. In einer derselben, ein 5 Wochen altes Mädchen betreffend, fand sich Soorbelag im Pharynx und Oesophagus. In der Speiseröhre war die Schleimhaut, die Submucosa und Muscularis unverändert; im Bindegewebe der Mucosa hier und da kleinzellige Infiltration. Die Soorentwicklung beschränkte sich auf die obersten Epithellagen, die aufgelockert erschienen; die Zellen waren zum Teil degeneriert und gequollen. Unter den Soorelementen überwogen die Conidien das Mycel. Bei einem zweiten Falle, der einen einmonatlichen Knaben betraf, fand sich im Oesophagus starke Hyperämie der Submucosa sowie Herde kleinzelliger Infiltration daselbst. Das Bindegewebe der Schleimhaut erschien stark entzündlich infiltriert, ebenso die

Muscularis mucosae. Zwischen den Rundzellen sah man Conidien und Mycel, die jedoch beide nicht in die Muscularis eindrangen. Bei einem dritten Kinde, einem Mädchen von 6 Monaten, zeigte die Oesophaguswand eine dichte Rundzellenlage auf der Submucosa, die das Gewebe der Muscularis mucosae und das Epithel fast vollständig verdrängt hatte. Letzteres fehlte oder war degeneriert. An der Grenze von Mucosa und Submucosa hörte die Infiltration plötzlich auf, und sah man in letzterer nur einzelne Rundzellenhaufen längs der Gefäße. Diese erschienen dilatiert und mit leukozytenreichem Blute erfüllt. Die ganze Schleimhaut und der obere Abschnitt der Submucosa waren dicht durchsetzt von Soor; in der Muscularis mucosae und der Submucosa fand sich nur Mycel, das geradlinig in die Tiefe zog und in scharfer Linie abschnitt, selten sich noch tiefer erstreckte und in die Gefäße einwuchs. In solchen bestand der Inhalt fast nur aus Leukozyten. Die Spitzen der frei im Gewebe mündenden Fäden erschienen oft kolbig verdickt, die in den Gefäßen vorhandenen jedoch nicht. Im Gefäßlumen sah man fast keine Conidien. Bazillen und Kokken fanden sich nur in den obersten Schleimhautlagen und auch da bloß spärlich. Bei dem letzten Falle, einem 18 Tage alten Mädchen, fand sich starker Soor im Oesophagus, der mikroskopisch das Bild dichtester Infiltration des Bindegewebes der Mucosa bei teilweisem Fehlen des Epithels und starker Gefäßhyperämie mit leukocytenreichem Gefäßinhalt darbot. Im Bereiche der Infiltration sah man massenhaft Soorfäden und Conidien sich zwischen den Zellen durchwinden. An der Grenze des Infiltrats schnitten die Fäden ab und zogen nur noch vereinzelte feine Ästchen in die Submucosa. Das freie Ende derselben erschien oft kolbig verdickt, manche zeigten Verzweigung. An der Muscularis knickten die in die Tiefe ziehenden Fäden ab; viele derselben zogen um die Gefäße herum, andere drangen in dieselben ein und zwar vereinzelt oder in ganzen Büscheln. Hier und da durchwuchs das Mycel die ganze Gefäßbreite und trat am anderen Ende wieder heraus. Dies geschah entweder im Bereiche von Gefäßthromben oder an Stellen, wo dichte Konglutination der Erythrocyten auf Stase deutete. Frei im Gefäßlumen liegende Conidien fanden sich nur spärlich.

Schmidt macht besonders auf die schon mehrfach beschriebene Fähigkeit des Soors, ins Bindegewebe einzudringen, aufmerksam und unterstreicht auch die Befunde von Soor im Gefäßsystem, die allerdings selten zu Metastasierung führen, da dies durch Thrombose verhindert wird.

Auch Ernst (1894) berichtet über einen Fall von Soor des Oesophagus, den er bei einer 47jährigen Diabetica nebst anderen Befunden, auf die wir noch zu sprechen kommen, vorfand, ohne jedoch das histologische Bild zu beschreiben.

Endlich zitiert Pineau (l. c.) einen Fall von Baginsky, der bei einem letal verlaufenen Soor des Oesophagus außer Nekrose der Speiseröhrenschleimhaut multiple Infarkte in den Nieren fand, in denen er jedoch keine Pilze nachweisen konnte. Auch die Quelle des embolischen

Prozesses, dem die Nierenaffektion ihren Ursprung dankte, war nicht zu eruieren.

Obere Luftwege: Schmidt (l. c.) berichtet über solche Befunde. Bei einem 3 Wochen alten Knaben sah er im Larynx fleckenförmige Auflagerungen, in der Trachea einen zusammenhängenden Belag, der sich auch in die Stammbronchien erstreckte. In den kleinen Bronchialzweigen waren hier und da im schaumigen Inhalt weiße Flöckchen nachweisbar. Bei mikroskopischer Untersuchung erwies sich der Belag als aus Soorconidien und -mycelien bestehend, zwischen denen Kokken und Bazillen lagen. In Schnittpräparaten aus dem Larynx, der Trachea und den großen Bronchien, die nach Weigert tingiert waren, präsentierte sich der Belag größtenteils als fädig und körnig geronnene Exsudatmasse, die Leukocyten, Cylinderepithel und abgestoßene Alveolarzellen einschloß. Soorfäden sah man vereinzelt, nie in Gruppen, keine einheitliche Richtung einhaltend und selten mit seitlichen Sprossen versehen, Conidien isoliert oder in Verbänden angeordnet. Nähere Beziehungen des Soors zur Mucosa ließen sich nicht feststellen; die Schleimhaut unterhalb der Auflagerung war unverändert und ohne entzündliche Infiltration. In den Schleimdrüsen fand sich kein Soor, in den untersuchten Lungenpartien gleichfalls nicht. Bei einem 5 Wochen alten Mädchen fand Schmidt im Larynx, der ziemlich weit nach unten mit Plattenepithel ausgekleidet erschien, im Bereiche des Cylinderepithels locker, im Bereiche des Plattenepithels fester aufsitzenden Soorbelag, der zumeist aus Conidien bestand. Das vorhandene Mycel zeigte körnigen Zerfall; die Fäden desselben drangen nirgends in das Cylinderepithel, wohl aber in das Plattenepithel. Stellenweise fanden sich Conidien in den Ausführungsgängen und den Drüsenbläschen der Schleimdrüsen. Bei einem einmonatlichen Knaben fand sich im Larynx Soor in kleinen spärlichen oft ganz oberflächlich sitzenden Herden. Im Belag der Bronchialwand ließ sich Soor in Conidien- und Mycelienform nachweisen. Nebst diesem waren massenhaft andere Mikroben vorhanden. Bei einem sechsjährigen Mädchen bestand auf den wahren Stimmbändern Soorbelag in Gestalt kleiner Pfröpfe. Aus dem rechten Hauptbronchus entleerte sich bei Druck schaumiger mit weißen Flöckchen gemischter Inhalt, was links nicht der Fall war. Die mikroskopische Untersuchung der Bronchien ergab, daß die Mucosa erhalten war, das Epithel derselben vielfach Nekrose zeigte, während in der Tiefe kleinzellige Infiltration bestand. Auf dem Epithel saßen zahlreiche Mikroben, darunter spärlich Soorconidien und -mycelien, welch letztere meist körnigen Zerfall zeigten. Zwischen den Epithelien drang der Soor nicht ein. Im Lungengewebe fand sich spärlich Soor, meist in Conidienform und zwar im Lumen der Alveolen.

Über Befunde von Soor in den Lungen, die im allgemeinen als immun gelten, wofür auch die experimentellen Ergebnisse sprechen, soll noch später die Rede sein.

Heller hat gelegentlich seiner bereits zitierten Untersuchungen sieben Kehlköpfe von Soorkranken mikroskopisch durchforscht und

dabei den Pilz zweimal nur im Epithel, fünfmal auch im Bindegewebe eingedrungen gefunden. In einem dieser Fälle war das Epithel verschorft und bestand ausgedehnte Ulceration.

Die in drei Fällen vorgenommene Untersuchung der Trachea ergab einmal Durchwanderung des wohlerhaltenen Cylinderepithels durch die Soorfäden, während dies in den beiden anderen Fällen nicht erfolgt war.

Zusch (l. c.) fand in seinem Falle exzessive Soorwucherung im Munde, die sich auf den Pharynx, den oberen Teil des Oesophagus, die Epiglottis und den Larynx erstreckte, in welch letzterem besonders die Ventriculi Morgagni und die Sinus pyriformes affiziert waren. Dabei erwies sich der Kehldeckel fast total zerstört. Mikroskopische Befunde sind nicht mitgeteilt.

Lungen: Was die bereits kurz gestreifte Beteiligung der Lungen betrifft, die bei intravenöser Infektion der Tiere meist verschont bleiben und auch bei Allgemeininfektion des Menschen in der Regel nicht affiziert sind, so hat dieses Gesetz anscheinend zahlreiche Ausnahmen. So zitiert Cao eine Beobachtung von Birch-Hirschfeld, der bei einem 4 Tage alten Knaben in einem pneumonischen Herde Soor fand und solche Befunde öfter gemacht zu haben angibt, ferner Rosenstein, der bei einem an fötider Bronchitis leidenden Mädchen Soor in den Lungen nachwies, sowie Roß, der eine eine Hydatidencyste vortäuschende durch Soor verursachte Lungenaffektion beschreibt.

Weiter sind hier die interessanten Untersuchungen von Parrot (l. c.) zu erwähnen, der drei einschlägige Beobachtungen mitteilt. Die erste derselben betraf eine Frau mit Erysipel, die beim Husten cylindrische Pfröpfe entleerte, die sich mikroskopisch als Konglomerate von Soor erwiesen. Vorher bestand Aphonie, die darnach sistierte. Die zweite Beobachtung war ein junges Mädchen mit Typhus, das Soor im Munde und Rachen sowie eine veränderte Stimme darbot und dabei schleimige blutig tingierte Massen expektorierte, in denen sich dunkle weiche Krümel fanden, die sich mikroskopisch als fast nur aus Soor bestehend erwiesen, wobei sowohl Conidien als Mycel zu sehen waren. Der dritte Fall, ein an Morbus Brightii verstorbenes Mädchen, zeigte auf der stark geröteten Trachealschleimhaut kleine, wenig adhärente Plaques, die sich mikroskopisch als Soor erwiesen. In elf weiteren Fällen konnte Parrot den Soorpilz in der Glottis bei Freibleiben der Lungen finden. Im Jahre 1869 publizierte er den ersten Fall von Lungensoor, der ein an Athrepsie gestorbenes Kind betraf, das an hochgradigem Soor im Munde und Oesophagus gelitten hatte und bei der Sektion in der rechten Lungenspitze einen kirschkerngroßen gelblich tingierten Herd zeigte, der die Pleura leicht vorwölbte. In mikroskopischen Präparaten aus demselben fanden sich außer Trümmern von Lungengewebe Sporen und Fäden von Soor. Parrot nimmt eine Entwicklung an Ort und Stelle und nicht etwa Aspiration an, so daß dieser Fall direkt als Lungensoor aufgefaßt werden müsse. In einer als Gegenstück angeführten Beobachtung handelte es sich um Aspiration von Soor in die Alveolen.

Klemperer (1886) berichtet über zwei Fälle von Lungensoor. In

dem einen handelte es sich um ein Individuum mit starker Bronchopneumonie, das in Mund und Pharynx dichten Soorbelag zeigte; im Bereiche der Lungen war der Soor nur in den Bronchien, nicht in den Alveolen zu finden. Der zweite Fall ist nicht genauer beschrieben.

Heller fand bei der Untersuchung der Lungen von vier Soorfällen zweimal dieselben frei, in dem dritten konnte er spärliche Fäden in pneumonischen Herden, im vierten große Mengen solcher in erweiterten Bronchien nachweisen, von wo aus sie auch in ein Gefäß einbrachen.

Endlich wäre hier Heubner zu nennen, der die schon so oft behauptete Immunität der Lungen in seinem Falle von Soor-Allgemeininfektion bestätigen konnte.

Entzündliche Exsudate: Concetti (l. c.) erwähnt eine Beobachtung von Foa, der bei einem Kinde, das an Peritonitis, Pleuritis serofibrinosa und einer schmerzhaften Affektion des Mesenteriums litt, bei der Sektion sowohl in den Exsudaten, als auch in den mesenterialen Knötchen und in kleinen Herden des sehr indurierten Pankreas sowie endlich im Ductus Wirsungianus Soor nachweisen konnte.

Gesichtshaut: Gilchrist und Stokes (zitiert bei Cao) sahen einen Fall von Pseudolupus faciei und fanden in Schnitten des extirpierten Tumors zahlreiche Miliarabscesse mit kleinen runden an Blastomyceten erinnernden Körperchen, die kulturell als Soor agnosziert wurden.

Magen und Darm: Ältere hierher gehörige von Reubold zitierte Fälle stammen von Robin, Bednář, der Soor der Nase, des Oesophagus und des Magens beschreibt, und von Lediberder, welch letzterer unter 20 Sektionen von Soorfällen dreimal Soor des Magens fand. Parrot hat sich sehr eingehend mit diesem Gegenstande befaßt und ihm ein eigenes Kapitel in seinen Vorlesungen über Athrepsie gewidmet. Er beschreibt das makroskopische Bild des Magensoors und betont, daß die Herde oft in der Mitte eine Delle zeigen und in ihrer Farbe entweder wenig von der Mucosa abstechen oder wachsgelb erscheinen. Lieblingssitz ist die Hinterfläche längs der Kurvaturen, namentlich der kleinen, und näher zur Cardia. Die Herde haften ziemlich fest an der Mucosa, und zu ihrer Agnoszierung bedarf es der mikroskopischen Untersuchung. Bei schwacher Vergrößerung sieht man auf Durchschnitten, daß die Magendrüsen in der Umgebung des Herdes stark dilatiert sind während die Gefäße erweitert und thrombosiert erscheinen. Im Bereiche der Herde fehlt die Mucosa, die Drüsen sind mit Soorconidien dicht gefüllt, während das interglanduläre Gewebe solche nur spärlich aufweist. In der Submucosa sieht man spärliche Conidien, hingegen reichlich Mycel, das senkrecht in die Tiefe zieht und in die Gefäße eindringt, in denen es wahrscheinlich Blutgerinnung erzeugt (die erste Beschreibung dieses interessanten und bedeutsamen Vorganges!). In der Muscularis hat Parrot niemals Soorfäden angetroffen. Zwischen ihnen finden sich nur spärliche Conidien, und in der Umgebung besteht kleinzellige Infiltration. In einem Falle sah er ein großes Geschwür im Magen, in dessen Genese der Soor die Hauptrolle spielt. Als konstante Eingangs

pforte des Pilzes bezeichnet er, soweit die Invasion des Magens in Betracht kommt, den Mund, Rachen und Oesophagus. In zwei Fällen beobachtete Parrot mikroskopisch Soor des Coecums und konnte auch Vegetation des Pilzes am Anus feststellen.

Heller beschreibt ein chronisches Magenulcus, bei dem die Soorpilze in den Geschwürsgrund eindrangen.

Die eingehendsten Untersuchungen auf diesem Gebiete verdanken wir Maresch (l. c.), der bei der Sektion eines 58 jährigen Mannes Soor im Magen entdeckte, der sich in folgender Weise präsentierte: im pylorischen Abschnitt, etwa 5 cm von der Valvula pylorica, fanden sich mehrere bräunliche verschieden große scharf begrenzte Bezirke, innerhalb deren die Mucosa wie verätzt aussah. Flache nur leicht sich vorwölbende schorfartige Beläge waren dort sowohl an der vorderen als an der hinteren Magengegend zu sehen, die der Unterlage fest anhafteten und am Durchschnitt aus den tieferen Schleimhautlagen gebildet erschienen. An einer Stelle fand sich ein offenbar durch Abstoßung eines solchen Schorfes entstandenes flaches Geschwür. Neben diesen Nekrosen waren an drei Stellen etwa linsengroße zarte Auflagerungen vorhanden, die weniger fest hafteten und wohl als Anfangsstadien der Magenaffektion zu deuten waren. Im Fundus an der hinteren Wand unweit der kleinen Kurvatur saßen zwei schwarzbraune Schorfe von ein und zwei Quadratzentimetern. In mikroskopischen Präparaten des Belages sah man neben zahlreichen Spaltpilzen Hefezellen, und kulturell gingen neben großen Kokken und einem kurzen dicken gramfesten Bazillus Soorkolonien auf.

Die histologische Untersuchung der betreffenden Magenpartien ergab zuoberst einen schmalen vorwiegend aus gramfesten Stäbchen und Kokken bestehenden Streifen; zwischen den Mikroben waren stellenweise reichlich Conidien zu sehen. Nur hier und da erstreckten sich die Bakterien eine kurze Strecke weit in die unterliegende nekrotische Gewebslage, die die Elemente der Magenmucosa nicht erkennen ließ. Hier lagen Fibrinbalken, hyaline Schollen, spärliche Bindegewebsfibrillen und schwer färbbare Zellreste, die in toto eine nekrotische nach unten durch leukocytäre Infiltration begrenzte Schichte bildeten. Erst nahe der Muscularis mucosae sah man ab und zu deutlich einzelne meist dilatierte mit hyalinen oder schleimigen Massen gefüllte Schläuche der gewundenen Pylorusdrüsen in der infiltrierten Schleimhaut. Soorfäden durchsetzten an vielen Stellen mitunter die ganze infiltrierte Mucosa und reichten, die erhaltenen Drüsen durchsetzend, über die Infiltrationszone hinaus bis in die Muscularis mucosae. Neben ihnen fanden sich auch ovale Hefeformen. Die Fäden waren reichlich vakuolisiert und zeigten spindel- und kolbenförmige Auftreibungen. Viele derselben blieben nach Gram-Weigert ungefärbt; mitunter färbte sich nur ein Teil des Fadens blau. Die benachbarte Mucosa zeigte starke Atrophie. Von den bisher beschriebenen Fällen von Magensoor, in denen der Pilz nur supraepithelial wuchs, unterscheidet sich somit dieser Befund ganz wesentlich. Weiter ist bemerkenswert, daß sich die Affektion ohne

nachweisbare Erkrankung der oberen Wege einstellte. (Diese Behauptungen von Maresch entsprechen nicht vollkommen den Tatsachen, denn, wie ich vorstehend zeigen konnte, hat schon Parrot Ähnliches beschrieben und abgebildet.)

An dieser Stelle ist noch der Befund von Denecke (l. c.) einzureihen, der eine durch Soor bedingte Entzündung des Meckelschen Divertikels beschreibt, zu der sich auch eine solche der benachbarten Darmteile gesellte. Bei der durch ihn vorgenommenen mikroskopischen Untersuchung fanden sich in Deckglaspräparaten der eitrigen Darmbeläge Conidien und Mycelien, ebenso auf dem Grunde des Perforationsulcus des Divertikels und im Bereiche der entzündlichen, teilweise nekrotischen Herde, die in der Submucosa des Kolon gelegen waren.

Leber: In der Literatur findet sich nur eine einzige Mitteilung über Soor in der Leber; sie stammt von Grohe (1870), der Soorabscesse dieses Organs beschreibt, und ist bei Cao zitiert.

Nieren: Schmorl (l. c.) fand in seinem bereits erwähnten Falle, der einen 10jährigen an Typhus verstorbenen Knaben betraf, bei dem Soor am weichen Gaumen und im Rachen, beide mit ausgedehnten Hämorrhagien, sowie zusammenhängend im oberen Drittel der Speiseröhre, fleckenförmig im mittleren und unteren Drittel der Speiseröhre bestand, die Nieren vergrößert, weich und schlaff. Dieselben zeigten an der Oberfläche einzelne Blutungen, die Rinde quoll stark hervor, war graurot und mit zahlreichen punkt- und streifenförmigen Hämorrhagien versehen. Außerdem zeigten sie zahlreiche von hämorrhagischen Höfen begrenzte Abscesse, die sich spärlicher auch in der Marksubstanz fanden. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine hämorrhagische Nephritis mit ausgedehnter Nekrose der Tubuli contorti-Epithelien und ausgebreiteter interstitieller Infiltration. In vielen Glomerulusschlingen und Capillaren bestanden Kokkenembolien, die auch im Zentrum der Abscesse vorhanden waren. Kulturell fand sich neben Strepto- und Staphylokokken mäßig viel Soor. In der linken Niere, und zwar an einer circumscripten Stelle, die makroskopisch mehrere Abscesse und ausgedehnte Blutung zeigte, fanden sich in den kleinen Eiterherden und den Capillaren, sowie in einzelnen Venen Soorfäden. Dieselben zeigten zum Teil kolbige Anschwellung am Ende, einige deutliche seitliche Sproßung. In den Glomerulusschlingen sah man teils normale, teils degenerierte Fäden, an einem ein deutliches Einwachsen in den Kapselraum. Auf diese Weise erklärt sich auch das Vorkommen kurzer degenerierter Soorfäden im Inneren eines Tubulus rectus. Neben Soor sah man in den von Rundzelleninfiltraten eingescheideten Gefäßen Kokken. Es waren somit von den vom Soor primär befallenen Schleimhäuten aus entwicklungsfähige Keime in die Blutbahn gelangt und hatten sich in der linken Niere weiter entwickelt.

Ein ähnlicher Befund ist schon früher erhoben worden, denn Ernst (l. c.) erwähnt eine ältere Beobachtung von Friedrich, der in der Niere eines Diabetikers Soor nachwies. Ernst selbst beschreibt den Sektionsbefund einer 47jährigen Frau, die intra vitam an Atonie

der Blase, Schüttelfrösten und Fieber gelitten hatte, und bei der im Harnsediment Soor nachzuweisen war. Sie hatte auch Mundsoor. Bei der Obduktion fand sich die rechte Niere stark vergrößert, von zahlreichen Abscessen durchsetzt, die sich im Mark streifig, in der Rinde rund und buchtig präsentierten. Auch die linke Niere zeigte Abscesse. Der Oesophagus bot Soor dar. Aus den Nieren wurde Soor, Saccharomyces und Aspergillus fumigatus gezüchtet. Histologische Befunde sind nicht mitgeteilt.

Endlich wäre an dieser Stelle noch der bereits mehrfach erwähnte Fall von Heubner (l. c.) zu nennen, in dem eine genaue histologische Untersuchung der Nieren vorgenommen wurde. Makroskopisch zeigte sich eine an der Grenze von Mark und Rinde gelegene Zone, die fast weiß und glanzlos aussah. Dieselbe zerfiel beim Schneiden und bröckelte heraus. In der Marksubstanz fand sich histologisch nichts Besonderes, in der ganzen Rinde hingegen eine förmliche Injektion aller Capillaren, oft auch der Glomeruli mit Hefezellen. In weiteren Gefäßen sah man Sproßverbände, an einzelnen Stellen auch lange Fäden. Mehrfach fanden sich die Hefezellen auch in Tubuli contorti, so daß sie die Gefäßwand durchbrochen haben mußten, in der bröckligen Zone massenhaft die gleichen Zellen, über deren topographische Anordnung sich jedoch nichts Sicheres aussagen ließ.

Gehirn: Der erste Befund von Soor im Gehirn stammt von Zenker (1861), der bei einem erwachsenen männlichen Individuum, das unter den Erscheinungen einer rechtsseitigen Hemiplegie gestorben war, die ganze linke Hemisphäre von kleinen rundlichen, fast nur aus Soorfäden bestehenden Abscessen durchsetzt fand, als deren Quelle ein Soor des Rachens anzusehen war.

Ribbert (1879) sezierte ein 12tägiges Kind, dessen Mutter an Puerperalgeschwüren gelitten hatte, und das eine Infiltration der Bauchdecken in der Nabelgegend, sowie ausgedehnten Soor auf den Tonsillen, im Pharynx und Oesophagus, Aditus laryngis und auf den Stimmbändern zeigte. Beide Großhirnhälften waren von kleinen, unregelmäßig zackigen Abscessen durchsetzt, deren größte etwa stecknadelkopfgroß erschienen. Mikroskopisch bestanden sie aus zahlreichen Körnchenzellen, spärlichen Leukocyten und zerfallenen Gewebselementen. Für eine mikrobielle Embolie seitens des mütterlichen Puerperalprozesses bestand kein Anhaltspunkt, wohl aber gelang es nach langem Suchen, in einem der Abscesse Soorfäden nachzuweisen, so daß Ribbert eine Verschleppung des Soor vom Rachen aus annimmt.

Pineau beschreibt einen von Monnier (1898) beobachteten Fall von Hirnabscess, der außer Staphylokokken auch Soor enthielt.

Endlich ist der Fall von Hieblers (l. c.) zu nennen, der bei der bereits erwähnten Soorpyämie in der linken Kleinhirnhemisphäre eine Vorwölbung der Basalfläche konstatierte, die mit etwas graugrünem Eiter bedeckt war. Nach Wegstreichen desselben sah man einen kaum linsengroßen, grauweißen, scharf begrenzten Fleck an der graubraunen Oberfläche der Rinde des Kleinhirns und fühlte bei Betastung dieser

Stelle Fluktuation. Auf dem Durchschnitt fand sich ein Absceß von $2^1/_2$ cm Durchmesser mit grünlichgrauem Eiter und einem millimeterbreiten grauweißen Begrenzungssaum, in dessen Umgebung das Gewebe leicht injiziert erschien.

Systematische histologische Untersuchungen über das allgemeine Verhalten des Soor in den Geweben und namentlich über seine Beziehungen zum Blutgefäßsystem: solche sind mehrfach vorgenommen worden und haben zu sehr interessanten Ergebnissen geführt, mit deren Mitteilung dieses Kapitel abgeschlossen werden soll.

Die eingehendsten und bedeutsamsten Untersuchungen auf diesem Gebiete danken wir Heller (l. c.); dieselben haben die ganze Soorfrage in ein neues Licht gerückt, weshalb hier auf sie etwas näher eingegangen werden muß.

Schon Zenker hat in dem oben zitierten Falle von Soormetastasen im Gehirn einen Einbruch der Pilze in die Blutbahn angenommen, Vogel (1878) das Einwachsen der Pilze in Gefäße des Oesophagus nachgewiesen, was auch Parrot (l. c.) demonstrieren konnte. Heller fand zufällig bei der Untersuchung eines Oesophagusgeschwürs bei einem an Diphtherie gestorbenen Kinde Soorfäden, die in das Bindegewebe eindrangen, und beobachtete weiter einen Fall von Soor der Stimmbänder. Diese Fälle veranlaßten ihn, auch sein älteres Soormaterial durchzumustern, und zwar gelangten von 25 Sektionen 38 verschiedene Organe zur Untersuchung, worunter sich zwei Zungen, eine Wange, ein Schlund, achtzehn Speiseröhren, sieben Kehlköpfe, drei Tracheae, zwei Mägen und vier Lungen befanden. Die Färbung erfolgte nach Fixation in Alkohol, Chromkali oder Zenkerscher Flüssigkeit und Einbettung in Celloidin mit Carmin und nach Gram oder Weigert. Unter 18 Soorfällen, in denen der Oesophagus zur Untersuchung gelangte, war derselbe nur einmal frei von Soor, zweimal drangen die Fäden nur in das Epithel, siebenmal in das Bindegewebe, neunmal in dieses und die Blutgefäße. Unter den letztgenannten Fällen war bei sechs Thrombose der betreffenden Gefäße vorhanden, einmal fand sich auch Sporenbildung im Gefäß. Einige Gefäße erwiesen sich mit Leukocyten erfüllt. Dreimal drangen die Fäden in die Schleimdrüsen, siebenmal fand sich Geschwürsbildung mit Soor im Bindegewebe, einmal drangen die Fäden in die Muscularis und zweimal war der Oesophagus ausgeweitet und mit einem zylindrischen Soorpfropf erfüllt.

Von den 38 untersuchten Organen waren fünf frei, bei vieren fand sich der Soor nur im Epithel, bei siebzehn auch im Bindegewebe, zwölfmal in den Blutgefäßen, wobei sich sechsmal Thrombose derselben zeigte, und neunmal waren Geschwüre vorhanden. Es zeigten somit nur 4 Fälle oder 12 Proz. das bisher als gewöhnlich bezeichnete Verhalten, 17 oder 51,6 Proz. boten die Pilze auch im Bindegewebe dar, 12 oder 36,3 Proz. auch in den Blutgefäßen, wodurch die Soorkrankheit eine ganz andere Bedeutung gewinnt, als sie ihr bisher zugeschrieben wurde.

Am Epithel fand Heller trotz reichlichen Eindringens der Pilze keine Veränderungen. Cylinderepithel erwies sich nicht als immun, da es in einem Falle von Soor der Trachea dichtest durchwachsen war. Heller nimmt eine Durchdringung des Epithels an, da die Fäden vollkommen geradlinig verlaufen. Die starke Veränderung des Epithellagers bei intensiver Entwicklung des Soor spricht seiner Ansicht nach dafür, daß seine Wirkung das Epithel zum Absterben und zur Abstoßung bringt.

Im vom Soor durchwachsenen Bindegewebe kommt es zu Zeichen reaktiver Entzündung. Im weiteren Verlaufe wird dasselbe nekrotisch und abgestoßen, was aus der nachweisbaren Geschwürsbildung erschlossen werden kann.

In den Schleimdrüsen findet sich der Soor selten, doch werden dieselben von ihm oft um- und durchwachsen.

Auffallend und unerwartet war das so häufige Eindringen in die Blutgefäße, das sich bei genauerer Nachschau vielleicht noch öfter gezeigt hätte als in 36,3 Proz. Meist handelte es sich um geradlinige Durchwachsung. Viele Gefäße waren thrombosiert, wodurch sich die Seltenheit von Metastasen erklärt. Diese Thrombose, die einerseits gegen Metastasen schützt, andererseits wohl den starken Zerfall der Mucosa und die folgende Geschwürsbildung veranlaßt, ist gewiß von großer Bedeutung. Die Ulceration kann jedoch auch durch den Pilz allein, ohne Mitwirkung des Gefäßverschlusses erzeugt werden, da man oft Geschwüre an den Stimmbändern ohne Gefäßaffektion sieht. In den affizierten Gefäßen sind Conidien fast niemals auffindbar, sondern nur Mycelien.

Es fragte sich nun, ob es sich bei diesen Befunden nicht etwa um ein postmortales Wachstum handle, und um dies zu entscheiden, wurden folgende Versuche angestellt: Heller füllte die Trachea eines zweitägigen, 26 horas post mortem sezierten Kindes mit einer verflüssigten Soorkultur und ließ die Halsorgane zunächst 22 Stunden im geheizten Zimmer, legte dann ein Stück der Luftröhre und nach weiteren 46 Stunden den Rest derselben in absoluten Alkohol ein. Die mikroskopische Untersuchung ergab nirgends ein Auswachsen von Fäden oder Eindringen derselben in die Tiefe. Auch andere solche vielfach modifizierte Versuche, deren Detail zu weit führen würde, und von denen ich nur andeuten will, daß in einzelnen derselben die Schleimhaut geritzt und mit Soor bestrichen wurde, verliefen vollkommen negativ, so daß die erhobenen Befunde als intravital zustande gekommene angesehen werden mußten. Hierfür sprach übrigens auch die kleinzellige Infiltration, die oft in der Umgebung der eingedrungenen Pilze zu konstatieren war.

Eine besonders interessante Beobachtung Hellers betraf einen sechsmonatigen, bis dahin gesunden und akut an Gastroenteritis verstorbenen Knaben, bei dem die Sektion eitrige Meningitis und Pachymeningitis ergab. Daneben fand sich Thrombose des Sinus longitudinalis und seiner Nachbarvenen, sowie ausgedehnte Hirnerweichung. Als Eingangspforte für die eingedrungenen, im Eiter nachweisbaren Kokken

konnte nur ein in Abstoßung begriffener Schorf der Stimmbänder mit ins Gewebe eindringenden Soorfäden gelten. Auf und im Schorf, im bloßgelegten Bindegewebe des Geschwürsgrundes und in kleinen entzündlichen Herden zwischen den Larynxmuskeln fanden sich Anhäufungen von Kokken.

Heller schließt mit vollem Rechte aus seinen bedeutsamen Befunden, daß der Soor in seiner Wertigkeit unterschätzt werde, und daß seiner Wirksamkeit oft der schlimmere Verlauf einer Krankheit zuzuschreiben sei.

F. Kraus (1902) äußert sich dahin, man sehe auf mikroskopischen Schnitten durch die erkrankte Schleimhaut das Epithel von Pilzfäden durchwachsen. Dabei sei dasselbe manchmal fast vollständig erhalten und zeige keine sichtlichen Veränderungen, trotzdem es nach den verschiedensten Richtungen durchwachsen sei. Jedenfalls, so heißt es ziemlich unvermittelt neben dieser Angabe, hat die Pilzwucherung Nekrose und Desquamation des betroffenen Epithels zur Folge. Es macht also den Eindruck, daß die Befunde von Kraus recht divergente gewesen sein müssen. Nicht selten, sagt er weiter, dringt der Pilz, das ganze Epithel durchbrechend, in das Bindegewebe, wo es stets zu reaktiver Entzündung kommt, die bei reichlicher Wucherung einen förmlichen Wall bildet, der die Pilze vom umgebenden Gewebe trennt. Im weiteren Verlaufe stellt sich mangelhafte Kernfärbung, Nekrose und schließlich Ulceration ein, bei der entweder die begleitenden Gefäßveränderungen oder vielleicht andere mit eindringende Mikroben die Ursache bilden. Die Schleimdrüsen werden vom Pilz in verschiedenen Richtungen durchwachsen, doch dringt derselbe meist nicht durch die Ausführungsgänge in das Lumen derselben ein.

Moro (l. c.) gibt dem Kapitel Soor im Schloßmann-Pfaundlerschen Handbuch eine Reihe von mikroskopischen Bildern bei u. zw. 1. Wucherung des Soors in einem Aste der Arteria pulmonalis mit umgebender kleinzelliger Infiltration; 2. Soor in der Submucosa des Oesophagus; 3. Soor in der Lunge, wobei derselbe aus einem kleinsten Bronchus in das umgebende pneumonisch infiltrierte Gewebe einwächst; 4. Soor im Ductus alveolaris mit Wucherung in das benachbarte Lungengewebe und 5. Wucherung des Soor aus den Bronchiolis in die Umgebung ohne kleinzellige Infiltration und mit Freibleiben der Gefäßwand.

Schließlich wäre hier noch Daireuwa zu erwähnen, dessen anscheinend sehr interessante Untersuchungen mir unter den jetzigen Verhältnissen leider nicht im Original zur Verfügung standen, so daß ich nur die von Plaut (1912) hierüber gemachten Angaben zitieren kann. Dieser Autor konnte das Hineinwachsen von Soorfäden in Gefäße nachweisen und fand lebende Soorpilze im Blute. Er traf solche auch innerhalb von Leukocyten an, mit denen sie in entferntere Gebiete übertragen werden können. Daß die Soorgeneralisation so selten erfolgt, hänge damit zusammen, daß durch die Pilzwirkung Gefäßthrombose erzeugt wird, sowie weiter damit, daß die Soorfäden am Rande der Gefäße festgehalten werden und nicht leicht fortgespült werden können,

sowie schließlich damit, daß die Mycelien im Blute keine Neigung zeigen, Conidien abzusprossen.

Auch auf diesem Gebiete wird eine methodische Untersuchung gewiß noch manchen neuen Befund zeitigen und das Wesen der Soorkrankheit genauer klarstellen.

Wir wollen uns nunmehr dem Pilze selbst etwas genauer zuwenden und beginnen mit der

## Kultur des Soorpilzes.

Schon Berg, sein eigentlicher Endecker hat sich damit beschäftigt und festgestellt, daß der Pilz bei Zimmertemperatur wächst, sowie daß er zu seinem Wachstum Stickstoff und säurebildendes Material benötigt, wobei ich besonders die letzterwähnte Tatsache betonen möchte, die, wie wir sehen werden, grundlegende Wichtigkeit besitzt. Er züchtete den Pilz in Pfeilwurzelaufguß, 10 proz. Rohr- und Milchzuckerlösungen mit oder ohne Zusatz von Hühnereiweiß bei 12—30 Grad Temperatur. Um Reinkulturen zu erhalten wusch er den Pilz mit Wasser und übertrug ihn dann in Rohrzuckerlösung mit oder ohne Eiweiß, in der es zu üppigem Wachstum von Zellen und Fäden kam.

Hoenerkopff (l. c.) bediente sich zur Kultur einer kolierten Lösung von Hausenblase.

Grawitz verwendete bei seinen ersten im Jahre 1877 publizierten Untersuchungen Traubenzuckerlösungen verschiedener Konzentration, denen 1 Proz. weinsteinsaueres Ammoniak und 2 Proz. Mineralsalze, als deren Quelle Zigarrenasche diente, zugesetzt wurden. Diese Lösung kochte und filtrierte er, kochte dann nochmals und goß sie auf Objektträger. Sie soll sich besonders zur Anfertigung von Massenkulturen eignen.

Ferner benützte er ein Dekokt gebackener Pflaumen, das filtriert und zu Sirupdicke eingedampft wurde. Diese Flüssigkeit verdunstete langsamer als die vorgenannte, und in derselben entwickelten sich lediglich Conidien. Mit Wasser oder Pasteurscher Lösung zur Hälfte verdünnt erwies sie sich als gutes Kulturmedium.

Auch Johannisbeergelée in leichter Verdünnung wird von Grawitz empfohlen.

Seine Kulturen enthielten sowohl Conidien als Mycelien, und unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen kam es zur Bildung von Dauersporen.

In der zweiten aus dem Jahre 1878 stammenden Publikation erwähnt Grawitz als weiteren Nährboden gekochten und filtrierten Sauerkohlsaft.

Seine letzte Veröffentlichung berichtet bereits über die Verwendung von Gelatineplatten, worin er aber keinen besonderen Vorteil erblickt, da der Soor auf ihnen lediglich in Conidienform wächst.

Kehrer (l. c.) züchtete auf Stärke- und Weizenkleister, Dextrin und verschiedenen Zuckerarten, Hühnereiweiß, Gelatine, Speichel und

Harn. In süßer Frauenmilch beobachtete er anfangs gutes, später mit Zunahme der Milchsäurebildung sistierendes Wachstum.

Eingehende Untersuchungen dieses Forschers, auf die wir im Kapitel Therapie noch näher zu sprechen kommen werden, beschäftigten sich mit der Feststellung von Wachstums-Hemmungs und -Zerstörungsmitteln des Soor. Zu ersteren zählt er benzoe-, milch- und weinsaueren Alkohol, Tartarus boraxatus und stibiatus,essigsaueres Ammoniak, Wasser, Citronen- und Weinsäure, Borax, Bromkali, Chlorkalium-Natrium- und Magnesium, phosphorsauere, salpetersauere und schwefelsauere Alkalien sowie schwefelsauere Magnesia; das geringste Wachstum beobachtete er in Gummi arabicum, kohlensauerem Kali und Natron, Chloralkalien, Chlorammonium, Gallus- und Gerbsäure, Milchsäure von 0,01 bis 0,25 Proz. Konzentration sowie in Mischungen von 4 Proz. Milchzucker mit 0,05 bis 0,4 Proz. Milchsäure.

Als Hemmungsmittel bezeichnet er Bor-, Phosphor-, Salpeter-, Salz- und Schwefelsäure, Benzoe-, Bernstein-, Butter-, Essig- und Milchsäure, Salicyl- und Zimtsäure, Chlorbaryum, Chlorzink, Jodkali, kohlensaures Ammoniak, essigsaures Kali, Kombinationen von 4 Proz. Milchzucker mit 0,5 bis 2 Proz. Milchsäure, Alkohol, Resorcin, Weißwein und Glycerin.

Zerstörungsmittel sind Chromsäure, Ätzkali, Sublimat (und zwar bereits in der Konzentration von 1:5000), salpetersaures Silberoxyd, Eisenchlorid, Eisen- und Zinkvitriol, Alaun und essigsaures Bleioxyd.

Klemperer (l. c.) entnimmt den Soorbelag aus dem Munde mit geglühtem Platinspatel und verteilt ihn zunächst in 0,2 proz. Lösung von $Na_2CO_3$. Daraus wird ein kleines Tröpfchen auf eine Platte von Pflaumendekoktagar ausgestrichen, das einen sauren und zuckerreichen Nährboden darstellt, auf dem es nach 48 Stunden zu üppigem Wachstum von Conidien kommt, neben denen sich nur noch spärliche Schimmelpilze entwickeln. Eine Fadenbildung hat er auf solchen Platten nicht beobachtet. Von ihnen überimpft er auf Fleischwasserpeptonagar, auf dem sich schon makroskopisch Fadenbildung konstatieren läßt. Überimpft man von da aus wieder auf sauren zuckerreichen Nährboden, so sieht man wieder nur Conidienwachstum, während sich bei Übertragung auf neutrales Brotinfusagar wieder deutliche Fadenbildung hervorrufen läßt.

H. C. Plaut, der sich in mehreren bis in die neuste Zeit reichenden Arbeiten mit der Soorfrage beschäftigt hat, berichtete zunächst in der 1885 erschienenen Publikation, daß die mit diesem Pilz angestellten Gärungsversuche positiv ausgefallen seien. In der zweiten Mitteilung (1887) empfiehlt er zu rascher Gewinnung von Reinkulturen Bierwürzegelatine. Auf aus solcher bereiteten Platten wächst der Soor in Conidienform, auf Fleischwasserpeptonagar auch in Mycelform. Auch gekochte Apfelschnitten in Kochschen Glaskammern eignen sich zur Gewinnung von Reinkulturen. Sehr charakteristisch ist das Wachstum in Gelatinestichkulturen, in denen es zu bürstenartigem Ausstrahlen des Mycels in der Tiefe kommt.

Als die Mycelbildung begünstigend werden zucker- und stärkearme Nährböden, stickstofffreie Medien, flüssige Nährböden und Luftzutritt bezeichnet, während Zuckergehalt, Reichtum an Stärke, feste Beschaffenheit des Nährbodens uud Luftabschluß des Conidienwachstum fördern.

In der zweiten Auflage seiner Bearbeitung des Soors im Kolle-Wassermannschen Handbuch (1913) rät Plaut zur Benützung der Naegelischen Nährflüssigkeiten, der Bierwürze, mit Weinsäure hergestellter und dann neutralisierter Molke, Lösungen von Glycerin, Maltose, Traubenzucker (in 1 bis 3 proz. Konzentration) mit Zusatz von 1 Proz. Pepton, welche Lösung einen schwach sauer reagierenden Nährboden darstellt, sterilisierter Milch sowie der gewöhnlichen Gelatine- und Agarnährböden.

Um einen im Inneren eines Organs gewachsenen Soor zur Fruktifikation zu bringen eignen sich sowohl Plattenkulturen als auch die Auslegung von Organstückchen in feuchter Kammer, wo es bei Bruttemperatur meist schon nach 24 Stunden zur Fruktifikation kommt.

Den erweichenden Einfluß des Soor auf Gelatine kann man feststellen, wenn man eine tiefe Schale mit 1 proz. Traubenzuckergelatine mit zahlreichen dicht nebeneinander stehenden Stichen impft.

Kahmhautbildung ist nach seinen Beobachtungen selten und gering; auf Molke sah er sie niemals zustande kommen.

Auf roher Milch konstatierte er schlechtes Wachstum. Die Gärfähigkeit des Soor ist gering. Traubenzucker, Lävulose und Maltose werden langsam und in kleinen Mengen vergoren.

Stumpf (1885) war der erste, der sich dahin äußerte, daß es 2 Arten von Soor gebe, eine Ansicht, die anfangs großem Widerspruch begegnete, später aber durch eine Reihe von Autoren gestützt worden ist. Er verteilte die dem Munde entnommenen Soorpartikelchen in Gelatine und goß davon Platten, wobei er, wie erwähnt, mit großer Konstanz zwei Pilzarten konstatierte. Die eine derselben war durch Fadenbildung charakterisiert, wuchs jedoch bei Übertragung auf Kartoffel in Conidienform, während auf Molkengelatine das Mycel überwog. Die zweite Art war ein Sproßpilz, der auf gewissen Nährböden Neigung zu Mycelproduktion zeigte.

Baginsky (1885) bestritt diese Angaben und zeigte, daß man in Stichkulturen auf Gelatine oberflächlich nur Conidien, in der Tiefe jedoch auch Mycel erhalte, daß mithin nur eine Pilzart vorliegen könne, die in einer seiner Kulturen auch Sporangien produzierte.

Ich (1887) konnte in Schnittpräparaten aus Gelatine- und Agarkulturen, die nach Gram gefärbt waren, den direkten Übergang der Conidien in Mycel in den tieferen Kulturschichten mikroskopisch nachweisen und sah an der Peripherie solcher Schnitte, die der Wand der Eprouvette anliegenden Kulturteilen entsprachen, eigentümliche Gebilde, die nach dem damaligen Stande der Dinge von mir als Involutionsformen gedeutet wurden, jedoch wohl als Sporen anzusehen sind.

Audry (1887) beobachtete besonders üppiges Soorwachstum auf mit Phosphorsäure adifizierter Gelatine sowie auf angesäuertem Agar.

Die reichlichste Fadenbildung sah er auf flüssigen Nährböden. Bei Kultur in sterilisiertem Wein schwanden die Conidien fast vollständig; die Rückübertragung auf feste Nährboden lieferte schon nach wenigen Stunden fast ausschließlich Conidien.

Derselbe Autor konnte ferner feststellen, daß neutrale Bouillon beim Wachstum des Pilzes allmählich saure Reaktion annimmt.

Roux und Linossier (1890) entnehmen den Soorplaque mit geglühter Platinnadel und verteilen ihn in Gelatineröhrchen oder auf Gelatineplatten, nachdem sie ihn vorher in einigen Kubikzentimetern sterilen Wassers aufgeschwemmt haben. Nach 48 Stunden wachsen bei einer Temperatur von 15 bis 20 Grad, und zwar viel früher als die Mikroben der Mundhöhle, rundliche weiße Kolonien, die aus Conidien bestehen; dabei wird die Gelatine nicht verflüssigt. Auf Platten von neutraler oder leicht alkalischer Peptongelatine wurde lediglich Conidienwachstum beobachtet.

Einen ausschließlich in Mycelform wachsenden Soor konnten die beiden Autoren nicht gewinnen; nur in alten Kulturen auf Zuckerpeptongelatine erhielten sie, wenn die Substanz schon sirupdick geworden war, Kulturen, die fast nur Fäden zeigten.

Als günstigsten Nährboden bezeichnen sie gekochte Karottenschnitten, mittels deren auch die Wiederauffrischung alter Kulturen gelingt. Chlamydosporen sahen sie bei Züchtung in Nägelischer Flüssigkeit mit Zusatz von 5 Proz. Zucker (Flüssigkeit Nr. 1 von Nägeli) und bei einer Temperatur von 25 bis 30 Grad. Doch dauerte es auch da lange Zeit, bevor sie auftraten.

Auf oberflächlich abgeglühten und dann aufgeschnittenen Himbeeren und Kirschen gelang es, die Chlamydosporen zur Germination zu bringen.

Die beiden Autoren haben auf Grund eingehender Untersuchungen ein Gesetz aufgestellt, das die Beeinflussung des Soorwachstums durch die molekulare Konzentration des Nährbodens beinhaltet.

In allgemeiner Fassung lautet dasselbe, daß die Kompliziertheit des Wachstums sich mit dem zunehmenden Molekulargewicht des Nährbodens steigert.

Versetzt man eine Mineralstofflösung von folgender Zusammensetzung: Aqua 1000, Kalkphosphat 0,75, Magnesia sulfurica 0,05, Eisensulfat 0,02, Zinksulfat 0,02 und einer Spur Salicylsäure mit 1 pro Mille schwefelsauren Ammons, verteilt sie in Ballons und setzt jedem derselben ein anderes Kohlenwasserstoff enthaltendes Nährsubstrat zu, impft dann mit Soor und hält bei einer Temperatur von 30 bis 35 Grad, so erhält man folgende Resultate:

Bei Zusatz von Alkohol ($C_2H_6O$), Glycerin ($C_3H_8O_3$), Natrium lacticum ($C_3H_5NaO_3$), Glucose ($C_6H_{12}O_6$), Mannit ($C_6H_{14}O_6$) sowie anderer Substanzen mit niedrigem Molekulargewicht kommt es nur zum Wachstum von Conidien.

Bei Zusatz von Saccharose ($C_{12}H_{22}O_{11}$) wachsen kurze plumpe Fäden bei geringer Konzentration und lange dünne bei höherer.

Bei Zusatz von Dextrin, Gummi arabicum usw. werden die Fäden noch länger und verzweigter.

Die gleiche Variation beobachtet man, wenn sich in solchen Kohlenhydratlösungen nur der N-Gehalt ändert.

Aber nicht nur die Art, sondern auch die Menge des betreffenden Nährstoffes zeitigt eine analoge Wirkung.

Mineralstofflösungen mit Zusatz von 1 pro Mille schwefelsauren Ammons werden in verschiedene Gefäße verteilt und jedem eine wechselnde Menge Saccharose zugesetzt. In 2 proz. Zuckerlösungen kaum angedeutetes Fädenwachstum, in 5 proz. und noch mehr in 10 proz. schon ausgesprochene Fädenbildung, in 25 bis 40 proz. sind die Fäden weniger zahlreich aber sehr dünn und lang. Als Hilfsmomente wirken höhere Temperatur (35 Grad) sowie Zusatz von Nitraten. Diesen Effekt beobachtet man aber nur in Nährstofflösungen, in denen der Soor überhaupt Neigung zu Mycelbildung darbietet, während in solchen, in denen er in Conidienform wächst, die Nitrate unwirksam sind. Dabei sind dieselben weder ein Nährmittel noch ein Gift für den Soorpilz.

Toxische Substanzen, die das Wachstum nicht verhindern, führen gleichfalls zur Fadenbildung und zwar auch in Nährflüssigkeiten, die nur einfache Nährstoffe enthalten. In diesem Sinne wirken Säuren und Alkalien in größeren Dosen.

Geringer Luftzutritt übt auf diesen exquisiten Aerobier gleichfalls fadenbildenden Einfluß, doch ist dieses Verhalten noch nicht vollkommen geklärt.

Soorpilze verschiedener Provenienz verhalten sich verschieden.

Längere Fortzüchtung auf demselben Nährboden führt ebenfalls zu Fadenbildung.

Das differente Verhalten in den oberen und tiefen Kulturschichten fester Nährböden ist einesteils dadurch bedingt, daß die tieferen Lagen mit dem Nährsubstrat in engere Berührung kommen, anderesteils durch den stärkeren Luftzutritt in den oberen Schichten.

### Einfluß der Säuren und Alkalien:

Züchtung in 250 ccm fassenden, mit Wattatampton lose verschlossenen und mit je 100 ccm Nährflüssigkeit beschickten Ballons. Überimpfung von frischen Karottenkulturen aus. Der in den Kulturgläsern auftretende Niederschlag wird auf gewogenen Filtern gesammelt, dann bei 100 Grad getrocknet und gewogen, um ein Maß der Wachstumsintensität zu gewinnen.

Säuren: Mineralstofflösung 1000, Zucker 50, Ammoniumnitrat 1,2. In die Ballons kommen wechselnde Mengen Acidum tartaricum. Dann wird eine geringe Menge frischer Soorkultur auf Karotten überimpft und nach 12tägigem Verweilen bei 30 bis 35 Grad der Niederschlag gesammelt und gewogen. Dabei zeigt sich, daß mit zunehmendem Säuregrade die Menge desselben abnimmt.

In analoger Weise verlief ein zweiter mit Schwefelsäure angesetz-

ter Versuch. Diese Säure hebt bereits in einer Konzentration von 0,98 pro Liter das Wachstum auf und hemmt es bei 0,49 schon stark.

Während in der ersten Versuchsreihe der Typus einer organischen Säure genommen wurde, war es in der zweiten der einer Mineralsäure. Acidum tartaricum ist in der Konzentration von 1,5 g pro Liter ohne Einfluß auf das Wachstum, 3 bis 12 g hemmen dasselbe im Verhältnis von 12 bis 18 Proz., 24 g setzen es auf ein Viertel herab. Bei höheren Säuregraden wurde vorwiegend Fadenbildung beobachtet.

Alkali: Schwacher Alkaligehalt fördert, höherer hemmt das Wachstum, doch verliert sich dieser Einfluß rasch.

Bei mittlerem Alkaligehalt kommt es vorwiegend zu Conidienwachstum, bei höherem zu Mycelproduktion.

Speichel ist seines geringen Eiweißgehaltes wegen ein schlechter Nährboden für Soor. Auch Milch ist an sich kein guter. Anders gestaltet sich die Sache, wenn Milch durch Speichel verändert wird; ebenso durch den Einfluß der Mikroben der Mundhöhle. Es erfolgt unter solchen Umständen Zerlegung der Lactose unter Bildung direkt angreifbarer Glukose.

Die alkalische Reaktion der Mundhöhle hemmt, wie darauf gerichtete Versuche zeigten, diesen Umwandlungsprozeß.

Der mit Alkalien behandelte Soor stirbt Hungers und geht nicht etwa durch die Alkaliwirkung zugrunde.

Luftzutritt und besonders solcher von Sauerstoff wirken stark wachstumfördernd auf diesen ausgesprochenen Aerobier.

In folgender Flüssigkeit gedeiht der Soorpilz besonders gut: Aqua 1000, phosphorsaures Kali 0,75, schwefelsaure Magnesia 0,05, Ferrum sulfuricum 0,02, Natrium salicylicum in spurweisem Zusatz. Hinzufügung anderer Mineralstoffe ist ohne sichtlichen Einfluß auf das Wachstum.

Kohlehydrate: Die Autoren untersuchten im ganzen 29 solche, die zu 100 ccm Mineralstofflösung in wechselnder Menge gefügt wurden. In der Gruppe der Kohlehydrate sind die hauptsächlichsten Nährsubstanzen für den Soor zu suchen. Ihr Nährwert scheint mit der Vereinfachung ihrer molekularen Struktur zu wachsen. An erster Stelle rangiert Glukose, an zweiter Saccharose, an dritter Dextrin. Dieses Gesetz gilt aber nicht für alle Kohlehydrate.

Pepton ist gleichzeitig Kohlehydrat und Eiweiß; sein hoher Nährwert scheint dem Eiweißgehalt zuzukommen. Die Peptone sind Nährmittel kat exochen; in zweiter Linie kommen die Ammonsalze, dann Amidosäuren. Leucin ist ein besonders guter Nährstoff. Neutrale Amide (Harnstoff, Acetamid) sind wenig wirksam, Eiweißstoffe (Gelatine, Albumin) sind schlechte Nährstoffe.

Legay-Legrain (1893) züchteten aus dem Sputum eines Tuberkulösen den darin enthaltenen Soor auf Peptongelatineröhrchen mit 1,5proz. Weinsteinsäurezusatz und erhielten so schon nach 12 Stunden reichliches Wachstum.

Grasset (1893) beobachtete bei Kultur in alkalischer Bouillon nach 4 bis 5 Tagen Fadenbildung.

Zu sehr bemerkenswerten Ergebnissen, die hier in ihren Hauptzügen wiedergegeben werden sollen, sind Fischer und Brebeck (1894) bei ihren Untersuchungen gelangt.

Sie züchteten auf Bierwürze mit Zusatz von 10 Proz. Gelatine, auf gewöhnlicher Nährgelatine, gekochten Kartoffeln, sterilisierter Milch, sterilisierter und neutralisierter Molke, durch Kochen keimfrei gemachtem Bier, Weiß- und Rotwein, sowie auf Bieressig.

Die Bierwürzekulturen wurden bei 9, 20, 25 bis 27 uud 37 bis 38 Grad gehalten. Weiter wurden Gärkölbchen mit Bierwürze, 1proz. Zuckerlösung, Dextrose, Lävulose, Maltose, Saccharose und Lactose beschickt; alle diese Nährlösungen hatten einen Zusatz von 1 Proz. Pepton und 1 Proz. Kochsalz.

Die beiden Autoren unterscheiden eine verflüssigende und eine nichtverflüssigende Soorspezies, von denen die erstere die häufigere sein soll.

Auf Bierwürze beobachteten sie mitunter bei höherer Temperatur Kahmhautbildung; auf Molke trat eine solche regelmäßig und bald auf, auf Bierwürze, Rot- und Weißwein seltener und in geringerem Grade. In jungen Bierwürzekulturen überwiegen die Conidien stark, in älteren solchen sowie in Molkekulturen sieht man reichliche Mycelbildung.

In Schälchenkulturen trat schon nach einer Woche, in Stichkulturen nach etwa zwei Wochen Verflüssigung ein, ebenso in Strichkulturen, doch wurde dies nur bei Züchtung in Bierwürzegelatine beobachtet, während es in gewöhnlicher Gelatine nicht auftrat. In Gelatinestichkulturen kam es zu dem bereits von verschiedenen Seiten beschriebenen fadenförmigen Wachstum nach allen Seiten in der Tiefe des Stiches.

Die verflüssigende Spezies zeigte sowohl in Bierwürze als auch in Lösungen von Dextrose, Lävulose und Maltose alkoholische Gärwirkung, während eine solche in Saccharose nicht auftrat.

Die nichtverflüssigende Spezies ist kleiner, zeigt weniger Mycel, bildet keine Kahmhaut und keine Endosporen. Die Gärung erfolgt langsamer.

Stoos (l. c.) züchtete auf Gelatine, Agar, Bouillon, Zuckeragar und Kartoffeln. Nach seinen Beobachtungen wächst der Soor auch auf neutralen und alkalischen Nähböden, braucht somit nicht unbedingt, wie dies wiederholt behauptet wurde, saure Reaktion. Auf sauren zuckerreichen Nährböden bildet er Conidien, von da auf neutrale übertragen Mycel. Die Kulturen sind langlebig und noch nach Monaten überimpfbar.

Teissier (1859) kultivierte auf Agar, Karotten und Bouillon.

Guidi (1896) äußert sich dahin, daß der Soorpilz bei 16 bis 18 Grad auf den verschiedensten Nährböden gut wachse, ganz besonders jedoch auf künstlich angesäuerten und natürlich sauren. In Stichkulturen auf Gelatine beobachtete auch er in der Tiefe des Stiches Fädenwachstum.

Die Entnahme des Materials erfolgte in der Weise, daß er es aus der Mundhöhle zunächst in 5proz. Schwefel-, Salpeter- oder Milchsäure brachte, dann in sterilem Wasser aufschwemmte und von da aus auf den Nährboden übertrug.

Rabinowitsch (1896) benützte gehopfte Würze und als feste Nährböden 2 bis 3 proz. Würzeagar oder 20 bis 30 proz. Würzegelatine, die sauer reagieren. Als günstige Wachstumtemperatur bezeichnet sie 35 Grad.

de Stoeklin l. c. züchtete auf Serum, Agar und Bouillon.

Die Untersuchungen von Concetti und seinen Schülern (l. c.), die eine groß angelegte Inangriffnahme der verschiedensten Soorfragen darstellen, bringen auch auf dem Gebiete der Züchtung des Pilzes manches Neue.

Die Entnahme des Materials erfolgte in der Weise, daß mit trockenem Wattatampon Schleim und Speichel zart entfernt, dann auf die die Soorstomatitis zeigenden Schleimhautpartien Tampons mit 1,3proz. Argentum nitricum-Lösung leicht aufgedrückt wurden. Nach 2 bis 3 Minuten langer Applikation wurde schließlich der Belag mit geglühtem Platinspatel abgekratzt, wobei Concetti meist die Zunge wählte, weil sich dort die Lapislösung am leichtesten applizieren läßt, ohne daß eine Verunreinigung entsteht. Die Lapislösung soll die anderen Mundbakterien zerstören oder im Wachstum hemmen. Das Material kam nun in sterile Röhrchen und von da in Petrischalen, die mit Casagrandischen Nährboden beschickt waren.

Dieser, den Concetti besonders empfiehlt, hat folgende Zusammensetzung: Kartoffelbouillon 1000, Liebigextrakt 20, Pepton 10, Glycerin 20, Acidum tartaricum 10, Agar 2 bis 3 Proz. odèr besser eine Mischung von 0,5 Proz. Agar und 5 Proz. Fucus crispus. Durch Weglassen des Agar oder des Fucus crispus erhält man einen geeigneten flüssigen Nährboden.

Die Schalen wurden bei 32 Grad gehalten, da höhere Temperaturen das Wachstum hemmen; nach 3 bis 4 Tagen kam es zur Bildung von Kolonien.

Der Casagrandische Nährboden reagiert sauer und ist arm an Nährstoffen für Spaltpilze, während Soor auf ihm üppig gedeiht.

Nach zweimaliger Überimpfung auf analoge Platten erhielt Concetti Reinkulturen, die nunmehr auf saure Bouillon saure Gelatine, Milch usw. übertragen wurden.

Ein anderes Kulturverfahren bestand darin, daß von den durch intravenöse Infektion von Tieren erzeugten Knötchen der inneren Organe entnommen wurde.

Durch Tierpassagen kam es zu stetiger Steigerung der Virulenz, was gegenüber anderen Sproßpilzen als differentialdiagnostisches Moment von Wichtigkeit ist.

Auf allen festen Nährböden beobachtete Concetti nur Conidienwachstum. In alten Agarkulturen sah er in der Tiefe auch Mycel, aus dem wieder Conidien hervorwuchsen. Auf Kartoffeln beobachtete er

ein dichtes Gewirr von Conidien und Mycelien. Auf Äpfeln, Pfirsichen und rohen Pflaumen überwogen die Conidien. Im Gelatinestich war in der Tiefe Fadenbildung, besonders bei saurer Reaktion, zu sehen; je flüssiger die Gelatine, desto reichlicher die Mycelbildung.

Eine Verflüssigung der Gelatine konnte Concetti nicht feststellen. In alkalischer Bouillon wuchsen fast nur Conidien, in saurer auch Mycelien. In Bouillon mit Zusatz von 0,5 Proz. Acid. tartaric. und 2 Proz. Glucose, sowie auf flüssigem Casagrandischen Nährboden kam es schon nach 48 Stunden zu Fadenbildung, die das Zellwachstum überwog.

Concetti ist der Meinung, daß die Mycelproduktion nicht nur von physikalischen, sondern auch von chemischen Eigentümlichkeiten des Nährbodens abhängig sei.

Denecke (1902) meint, daß frische Bouillonkulturen nur Conidien zeigen, ältere auch Mycel, ebenso stark verdünnte Bouillon. Er beobachtete besonders schnelles Wachstum bei 35 Grad. Strichkulturen auf Agar und Gelatine zeigten nur Conidien, in älteren Röhrchen sah man am Rande auch Fadenbildung. In Stichkulturen kam es in der Tiefe zu radiärer Ausstrahlung von Fäden nach allen Seiten, wobei eine Verflüssigung der Gelatine nicht erfolgte. In Schnitten aus in Formalin gehärteten Kulturröhrchen (also eine Modifikation des zuerst von mir angegebenen Verfahrens) ließ sich der Übergang der Conidien in Mycel deutlich darstellen.

Auf saurer Gelatine (Platte und Stich) sah er schnelleres Wachstum und mehr gruppenartiges Aufschießen der Fäden gegenüber dem diffusen auf alkalischer oder neutraler Gelatine. In Bierwürzegelatine bildeten sich erst nach Wochen kurze Fäden. Nach 8—10 Tagen begann die Verflüssigung derselben.

Denecke konnte Vergärung von Dextrose, Maltose und Lactose, hingegen keine solche von Saccharose feststellen.

Heubner (l. c.) beobachtete bei Züchtung auf Apfel und Kartoffel angedeutete Mycelbildung, in Bouillon die Produktion reichlicher Fäden.

Von Hiebler (l. c.) züchtete auf Gelatineplatten und Agarplatten, roter Rübe, Kartoffeln, Rübengelatine, Malzabkochung, schwach alkalichem Rotwein mit Zusatz einiger Malzkörner, Gehirnbrei und auf der Oberfläche erstarrten menschlichen Blutes. Ferner auf Ascitesflüssigkeit mit Zusatz von 1 Proz. Traubenzucker und Hämoglobin sowie auf Hammelserum. In den malzkörnerhaltigen Rotweinkulturen kam es nach 24tägigem Wachstum bei 30 Grad zu Kahmhautbildung und Produktion von Ascosporen.

Sehr interessant, namentlich in Beziehung auf die Biologie des Soorpilzes, sind die Untersuchungen von Hickel (1906). Derselbe beobachtete bei Züchtung auf festen Nährböden fast ausschließliche Produktion von Conidien in Form von etwas erhabenen Kolonien von schmieriger Konsistenz. In flüssigen Kulturmedien kam es zu mehr oder minder deutlicher Mycelbildung.

Er unterseheidet zwei Arten von Soor, die er als Hyphen- und

Conidiensoor bezeichnet. Das Wachstum des ersteren ist sehr charakteristisch und zeigt den von ihm als stockwerkartig bezeichneten Aufbau. Dauersporen bilden sich teils am Ende, teils an den Seiten der Hyphen und finden sich nur bei gewissen Stämmen, die sämtlich dem Hyphensoor angehören, während der Conidiensoor keine Dauersporen bildet.

Hickel bringt das Material nach Entnahme aus der Mundhöhle für kurze Zeit in Zuckerlösung; dann schüttelt er Teile des Schorfes in einer Eprouvette mit flüssiger, sauer reagierender Bierwürze und überimpft von da aus in eine zweite Eprouvette, deren Inhalt dann in Petrischalen ausgegossen wird. Auf diese Weise gelingt es, die elektive Wirkung der Bierwürzegelatine auszunützen, denn es gehen, wenn keine Verunreinigung mit Schimmelpilzen erfolgt ist, nur Reinkulturen von Soor auf.

Vielfach benützt er die Molischsche Pilzlösung, die folgende Zusammensetzung hat: 500 ccm Wasser, 0,25 $MgSO_4$, 0,25 $KH_2PO_4$ und eine Spur $FeSO_4$, (evtl. auch $K_2HPO_4$). Dazu kommt Agar, womöglich gewässert, oder Gelatine, ersterer in der Menge von 1 Proz., letzterer von 10 Proz. Als N-Quelle wird 1 Proz. Pepton zugesetzt. Als weitere Kohlenstoffquelle kam ein Zusatz von 3 Proz. Rohrzucker in Betracht, der aber oft weggelassen wurde.

Für Stichkulturen erwies sich Agar als besonders geeignet, da sich durch Erhitzung der Eprouvette der ganze Zylinder entfernen und schneiden ließ.

Einfluß äußerer Momente: (a) Nährstoffe: Es wurden zwei Reihen von Bouillonkulturen angelegt: die einen enthielten Molischsche Lösung mit $(NH_4)2\,SO_4$ als N-Quelle und als C-Quelle vier Monosen, drei Biosen und zwei Polyosen. Die anderen hatten die gleiche Zusammensetzung, nur wurde Pepton als N-Quelle genommen.

Die verschiedenen Zuckerarten übten nur auf den Conidiensoor Einfluß in formbildender Richtung, während der Hyphensoor bloß stärkeres oder schwächeres Wachstum darbot, wobei sich unter schlechten Ernährungsverhältnissen die Conidien anreicherten.

$(NH_4)2\,SO_4$ schien für den Hyphensoor nicht vorteilhaft zu sein.

Der Conidiensoor zeigte, wenn man von seinem Verhalten gegenüber Galaktose absieht, das schon erwähnte Roux-Linossiersche Molekulargesetz. Bei Verwendung von Monosen (ausgenommen Galaktose) wuchsen nur Conidien, bei Verwendung von Biosen reichlicher Hyphen, bei Verwendung von Polyosen fast nur diese. Mitunter kam es in letzterem Falle sogar zu Kahmhautbildung. In Kulturen mit Peptonzusatz war das Wachstum im allgemeinen besser.

Gärfähigkeit: Züchtung in Molischlösung plus 10 Proz. Zucker und Pepton. Bei Verwendung von Maltose und von Monosen kam es zu Vergärung, bei solcher von Biosen nicht.

Säurezusatz: Befördert die Hyphenproduktion.

Einfluß von Sauerstoff: Derselbe ist in Agarstichkulturen aus der Hyphenproduktion in der Tiefe deutlich erkennbar; bei Gelatine

erscheint das Optimum gegen die Oberfläche verschoben. Auf diese Weise erklärt sich auch das schlechte Wachstum auf flüssigen Nährböden, wo die Pilze zu Boden sinken und so in die Sphäre des Sauerstoffminimums gelangen.

Die Soorhyphen zeigen Aerotropismus, und auf diesem Prinzip beruht neben chemotropen Reizen das Eindringen der Fäden in die Epithelien. Der Versuch wird in folgender Weise angeordnet: einige Kubikzentimeter Speichel werden für kurze Zeit mit einem kleinen Körnchen Rohrzucker versetzt, von dem nur wenig in Lösung gehen soll. In diesen leicht zuckerhaltigen Speichel bringt man aus frischen Bierwürzekulturen Conidien und verrührt gut. Von dieser Aufschwemmung wird ein kleiner Tropfen auf einen Objektträger gebracht und das Deckglas darüber gestülpt, das an den Rändern von der Flüssigkeit nicht erreicht werden soll. Das Präparat wird nun in eine feuchte Kammer gestellt, darin 12 Stunden bei 37 Grad belassen und dann untersucht. Man sieht, daß die Fäden sich gegen das Zentrum des Präparates richten. Reicht aber die Flüssigkeit bis zum Deckglasrande, so beobachtet man das umgekehrte Verhalten, was für ein feines Differenzvermögen des Pilzes gegenüber Sauerstoff spricht.

Lichteinfluß: Petrischalen wurden zur Hälfte mit schwarzem Papier gedeckt und durch einen Spiegel vor Licht geschützt. Die Kulturen waren dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt. Um ein gleichmäßiges Sauerstoffverhältnis zu erzielen, wurde die Platte nach der Aussaat mit Gelatine übergossen. In der dunklen Hälfte sah man reichliches Hyphenwachstum, in der belichteten lediglich Conidien. Diese Versuche gelangen mit Conidiensoor gar nicht oder schlechter als mit Hyphensoor. Als besonders geeigneter Nährboden erwies sich Bierwürzegelatine.

Temperatureinfluß: Bei Conidiensoor zeigte sich, daß die Temperatur außer ihrem allgemeinen Einfluß auf das Wachstum auch einen solchen auf die Hyphenbildung ausübt. Die untere Grenze derselben liegt etwa bei 20 Grad.

Aus den genannten Versuchen geht hervor, daß das jeweilige Formergebnis des Pilzes die Resultante der erwähnten vier Faktoren bildet.

Conidiensoore sind nach den Ermittelungen Hickels häufiger als Hyphensoore; die Überführung der beiden Typen ineinander gelingt selten. Die Conidienform ist der Typus des Wachstums unter ungünstigen Bedingungen. Die Gärung ist bei Conidiensooren stärker und setzt früher ein als bei Hyphensooren. Die Pilzvegetation beider Arten erzeugt in alkalsichen Peptonnährlösungen Säure. Einen Unterschied in der Verflüssigung von Bierwürzegelatine durch Conidien- oder Hyphensoor konnte Hickel im Gegensatz zu Fischer-Brebeck nicht konstatieren.

Dauersporen entstehen im allgemeinen bei Nahrungsmangel. Besonders schön ließ sich dies auf Gelatine von der gewöhnlichen Zusammensetzung der Molischlösung mit ein Proz. Asparagin als N-und C-Quelle zeigen. Die gebildeten Dauersporen faßt Hickel als Chlamydosporen auf.

Maresch (l. c.) benützte zur direkten Aussaat Brotnährböden und übertrug von da aus auf Bierwürzegelatineplatten, auf denen der Pilz viel üppiger wuchs, als auf gewöhnlichen Agarplatten. Die tieferen Kolonien zeigten, besonders in weicher Bierwürzegelatine, nach einigen Tagen strahlige Ausläufer. Ähnliches Verhalten beobachtete er in Stichkulturen. Verflüssigung sah er nie. Bei Züchtung in Bierwürzebouillon kam es zu Bildung dichter Flocken, doch entstand nie eine Kahmhaut. Traubenzuckerbouillon wurde langsam vergoren.

Sartory (1907) bezeichnet Karotten als elektiven Nährboden für Soor. Er kultivierte auch auf Agar, Gelatine, Peptonglycerinbouillon sowie auf verschieden reagierenden Nährböden nach Raulin, deren Zusammensetzung er nicht mitteilt. In einzelnen Kulturen sah er Chlamydosporen in anderen Ascoporen.

Moro (l. c.) empfiehlt zur Reinzüchtung sauere feste Nährböden, z. B. saueren Bierwürzeagar.

Heidsieck (l. c.) bringt den Soor aus der Mundhöhle zunächst auf Löfflerserum und von da auf Bierwürzegelatine in Strichkultur. Er beobachtete auf dieser nach 10 Tagen beginnende Verflüssigung, die nach drei Wochen beendet war. Auf Bierwürzegelatineplatten sah er Auswachsen von Fäden an der Peripherie der Kolonien.

In Bierwürze war das Wachstum bei Zimmertemperatur schwach und die Gärung gering; im Brutschrank ging beides lebhafter vor sich, doch kam es zu keiner Kahmhautbildung.

In jungen Bierwürzekulturen waren vorwiegend Conidien neben spärlichem Mycel zu sehen, in älteren war die Mycelbildung reichlicher.

Levy (1916) überträgt direkt aus der Mundhöhle in Traubenzuckerbouillon; davon nimmt er einen Tropfen und bedeckt ihn mit einem sterilen Deckglas, das an den vier Enden mit Deckglaskitt fixiert wird. Das Ganze stellt er in eine feuchte Kammer und hält es bei 37 Grad im Brutschrank. Nach drei Tagen ist die Bouillon teils verbraucht und teils vertrocknet. Nun wird das Deckglas kurz mit absolutem Alkohol betupft, der die Begleitbakterien abtötet, dem Soor aber nicht schadet, und dann auf Agarplatten aufgedrückt. Auf diese Weise erhält man isolierte Reinkulturen.

Besonders große Hefezellen sah L. auf Backpflaumenbrühe. Alle Zuckerarten wurden verbraucht, jedoch nicht vergoren. Auf Traubenzucker beobachtete er weder Vergärung noch Gasbildung. Auch eine Verflüssigung der Gelatine konnte er nicht feststellen. In Traubenzuckerbouillonkulturen kam es nach mehreren Tagen zu Mycelbildung, sonst beobachtete er nur Conidienwachstum.

## Übertragungsversuche des Soor auf Tier und Mensch.

Die ersten Tierversuche stammen von Grawitz (l. c.), der ja auch der erste war, welchem mit der damals noch sehr unvollkommenen Methodik die Reinkultur des Soor gelang. Er injizierte mehrere ccm soorsporenhaltiger Flüssigkeit Hunden subcutan, beobachtete aber bei

den Tieren kein Auskeimen, und zwar auch dann nicht, wenn er durch Lufteinblasung an der Injektionsstelle Hautemphysem erzeugte. Wurde durch Kompression einer Vene künstliches Ödem hervorgerufen, so quollen die Sporen stark auf und erzeugten lokale Eiterung. In künstlich gesetzten und mit Soor infizierten Frakturen ließ sich kein Wachstum des Pilzes erzielen. Wurden Soorconidien mittels Pravazspritze in die vordere Augenkammer gespritzt, so kam es schon nach 3—4 Stunden zu Verflüssigung oder wenigstens Weichwerden des Glaskörpers, ohne merkliche Trübung desselben. Mikroskopisch fanden sich im Glaskörper junge Keimlinge in mäßiger Menge. Nach $5^1/_2$ Stunden ließ sich schon üppiges Wachstum konstatieren. Nach 18—24 Stunden sah man bei Kaninchen die jungen Pilzrasen schon makroskopisch im Glaskörper. Weiter ließen sich die Beobachtungen nicht fortsetzen, da Eiterung eintrat.

Bei intraperitonealer Infektion ging Grawitz in der Weise vor, daß er zunächst die Bauchhöhle mit Luft füllte und dann die Tiere durch Darreichung von Amylnitrit glykosurisch machte. Es kam unter solchen Verhältnissen zu miliarer Aussaat und Bildung kleinster Knötchen. Intravenöse Infektion erwies sich auch bei diabetisch gemachten Tieren als erfolglos.

Die zerstörende Wirkung der Pilze im Gewebe erklärt Grawitz für eine rein mechanische.

In der zweiten 1878 erschienenen Publikation berichtet dieser Autor über Fütterungsversuche bei jungen Hunden, die vom zweiten Lebenstage ab vorgenommen wurden. Die Tiere erhielten Kuhmilch, der Soor beigemengt war. Alle vier so behandelten Hunde gingen nach 7 oder 8 Tagen an Gastroenteritis mit Bronchopneumonie ein, die bloß mit saurer Molkenflüssigkeit gefütterten Kontrollen zeigten lediglich kleine Milchklümpchen an der Zunge und den Gaumentaschen, die mit Soor gefütterten hatten an der unteren Zungenfläche kleine fest anhaftende Plaques, die Conidien und Mycel enthielten. Am Gaumen zeigte das eine der Tiere drei kleine Querrinnen fast erfüllt mit weißen Häufchen, in denen mikroskopisch auch lange Soorfäden nachzuweisen waren.

(Gegen die letzterwähnten Versuche läßt sich der Einwand erheben, daß die Tiere einem schweren Magendarmkatarrh erlagen, mithin auch spontan an Soor erkrankt sein konnten,)

An die Grawitzschen Versuche schließen die Experimente von Klemperer (l. c.), der auf dem Wege intravenöser Injektion von Soorreinkulturen Kaninchen in 24 bis 48 Stunden tötete. Bei der Sektion zeigten alle Organe das Bild einer allgemeinen Mycose, die er nicht näher beschreibt. In den Schnitten aus der Niere eines solchen Tieres waren deutliche Fäden nachweisbar. Die Pathogenität des Soorpilzes ist übrigens nach den Erfahrungen von Klemperer nicht konstant, da eine Anzahl seiner Versuchstiere die intravenöse Injektion von Soorreinkultur überstanden.

H. C. Plaut, dem wir ja so viele interessante Mitteilungen auf dem Gebiete der Soorforschung danken, hat sich auch mit der experimentellen Seite der Frage in mehreren Publikationen (1885, 1887, 1902 und

1913) beschäftigt. In der ersten dieser Arbeiten berichtete er über die Übertragung der sechsten Generation des aus der kindlichen Mundhöhle gezüchteten Soor auf den Kropf eines Huhnes, was zu positivem Ergebnis führte, während die Fütterung der Hühner mit Soor erfolglos war und auch das Einstreichen des Pilzes in den Schnabel und Rachen der Tiere kein Resultat lieferte. Auf Grund dieser Versuche spricht sich Plaut dahin aus, daß der Soorpilz auf unverletzten Schleimhäuten wahrscheinlich überhaupt nicht hafte. Eine Stütze dieser Ansicht findet er darin daß er durch Einziehen von mit Soor imprägnierten Fäden in den Kropf des Huhnes gleichfalls positives Ergebnis erzielte. In der zweiten hier erwähnten Mitteilung berichtet er über Versuche an älteren (über dreijährigen) Hühnern, bei welchen es ihm unter 10 Versuchen nur dreimal gelang, durch Impfung Soor zu erzielen. Bei Tauben ging er in der Weise vor, daß er den Kropfschnitt machte, die Kropfschleimhaut infizierte, und die Tiere dann zehn Stunden lang hungern und dursten ließ. Meist fanden sich schon am zweiten Tage Conidien im Schnabelsekret. Ganz junge Tiere gingen nach 4 bis 5 Tagen ein, ältere blieben am Leben und zeigten nach 5 Wochen keine Spur von Soor. Man mußte sie etwa acht Tage post infectionem töten, um den positiven Befund erheben zu können. Junge Tauben ließen sich auch durch wiederholtes Einstreichen von Soor in die Rachenschleimhaut infizieren.

Plaut experimentierte weiter mit einem aus sechs Tieren bestehenden Wurf von Hunden, die vier Wochen alt waren und noch gesäugt wurden. Dieselben erwiesen sich gegen Einspritzung von Soor in die Lungen, Einreiben desselben auf die Maulschleimhaut, Einreiben der Zitzen des Muttertieres mit Soor, sowie Infektion der durch Abschaben des Epithels gereizten Maulschleimhaut immun.

Auch die Einführung von Soorconidien in die Blutbahn von Kaninchen lieferte ihm meist ein negatives Resultat. Die Infektion der vorderen Augenkammer und des Glaskörpers bei Kaninchen gab den von Grawitz beschriebenen Befund.

Fütterungsversuche bei Kaninchen, welche in der Weise vorgenommen wurden, daß die Tiere Soor mit Kartoffeln gemengt erhielten, verliefen negativ; nur ein Tier bekam danach starke Diarrhöen. Bei diesem fanden sich in den Faeces mikroskopisch und kulturell massenhaft Sooronidien. Die Sektion ergab Dünndarmkatarrh, doch ließ sich keine Soorerkrankung des Darmes feststellen.

Subcutane Injektionen verliefen stets negativ.

Im Jahre 1902 äußert sich Plaut dahin, daß wir über keine verläßliche Methode verfügen, um Soor auf der Schleimhaut zur Haftung zu bringen. Er bemängelt bei diesem Anlaß die später zu besprechenden Versuche von Stoos, der den Soor auf der Vaginalschleimhaut von Kaninchen gleichzeitig mit Eiterkokken zur Haftung zu bringen suchte und erklärt auch seine eigenen Experimente bei hungernden und durstenden Tauben nicht für einwandfrei.

In der Mitteilung von 1913 kritisiert er auch die durch Impfung der Cornea und der vorderen Augenkammer erreichten Resultate, die

mit den klinischen Erscheinungen des Soor wenig übereinstimmen. Er betont ferner, daß gesunde Menschen und Tiere kaum soorkrank werden, während kranke oder künstlich geschwächte Tiere auch spontan erkranken können.

Döderlein (l. c.) übertrug das Sekret der Vagina acht gesunder Gravidae subcutan auf 18 Kaninchen. In 8 Fällen war das Ergebnis negativ, in den restlichen 10 kam es zu Eiterung an der Impfstelle. Bei 4 dieser Tiere ließ sich aus dem Eiter Soor rein züchten, bei den übrigen Kaninchen enthielt der Eiter keine Soorpilze, aber auch keine anderen Mikroorganismen. Die subcutane Impfung zweier Kaninchen mit aus der Vagina gezüchtetem Soor ergab bei denselben lokale Eiterung, und im Eiter war neben Conidien reichlich Mycel nachweisbar.

Grasset (l. c.), der mit aus einem Absceß der Gingiva kultiviertem Soor experimentierte, impfte Kaninchen teils subcutan, teils fütterte er sie mit Bouillonkulturen des Pilzes. Weiter wurden Meerschweinchen intraperitoneal und intravenös infiziert.

Alle mit jungen Kulturen vorgenommenen subcutanen und intramuskulären Infektionen führten zu Eiterung, aus der sich der Pilz rein züchten ließ. Durch Tierpassagen ließ sich der Effekt stark steigern. Die intravenöse Injektion, die Einbringung in seröse Höhlen und die Impfung auf Schleimhäute lieferten ein negatives Ergebnis. Ältere Kulturen zeigten eine Abschwächung ihrer Wirksamkeit.

Histologisch fand sich im Bereiche des infizierten Gewebes starke entzündliche Reaktion, die offenbar durch den gebildeten leukocytären Schutzwall das Eindringen der Pilze hinderte.

Diese experimentellen Resultate zeigen, wie wir dies bei solchen Versuchen wiederholt antreffen, daß die einzelnen Soorstämme sich in ihrem Effekt verschieden verhalten, denn die intravenöse Injektion wirkte gar nicht, während die subcutane zu lokaler Eiterung führte, was in der Regel umgekehrt zu sein pflegt.

Fischer und Brebeck (l. c.) fanden die Einspritzung größerer Kulturmengen bei Kaninchen wirkungslos. Die bei drei Kaninchen vorgenommene an fünf Augen durchgeführte Cornealimpfung hatte stets Pilzwucherung zur Folge, die bei der nicht verflüssigenden Varietät des Pilzes geringere Trübung erzeugte als bei der verflüssigenden. Diese letztere, teils aus der Vagina, teils aus dem Munde gewonnen, wurde drei Kaninchen in fünf Augen verimpft, was stets zu raschem und starkem Erfolg führte.

Die intravenöse Injektion der verflüssigenden Art tötete zwei Kaninchen in $2^1/_2$ und $3^1/_2$ Tagen. Bei dem rascher eingegangenen Tiere fanden sich die Nieren und der Darm von kleinen grauen Knötchen durchsetzt, bei dem anderen waren die Herde weniger zahlreich und lediglich in den Nieren vorhanden. Ein drittes intravenös infiziertes Tier überlebte.

In Nierenschnitten zeigte sich, daß in den erwähnten Herden die Conidien überwogen, doch war auch Mycel in denselben nachweisbar.

Der aus der Mundhöhle gezüchtete Soor wirkte letal, der aus der Vagina kultivierte nicht.

Stoos (l. c.) experimentierte an Kaninchen, die er teils per vaginam, teils subcutan und intravenös infizierte.

Die Infektion der Vaginalschleimhaut ergab, daß auf der gesunden Schleimhaut keine Haftung zu erzielen ist, doch genügte ein leichtes Abschaben derselben, um den Pilz zur Implantation zu bringen. Nach 48 Stunden kam es zu punktförmigen Auflagerungen, die mikroskopisch Soor aufwiesen und relativ lose hafteten. Nahm er statt reiner Soorkultur eine Mischkultur von Soor und Eitererregern (Strepto- oder Staphylokokken), so gelangen die Versuche gleichfalls nur nach wenn auch minimaler Verletzung der Schleimhaut. Das Wachstum war aber dann ein rascheres, die Auflagerung ausgedehnter und fester haftend. Stoos ist der Meinung, daß die begleitenden Spaltpilze die Implantation des Soor begünstigen und sein Eindringen in die Mucosa erst ermöglichen.

Subcutane Injektion von Soorkultur erzeugte wiederholt Abscesse und führte auch manchmal zum Tode der Tiere; in anderen Versuchen war sie jedoch ohne Erfolg. Bei den exitierten Tieren fanden sich keine Soormetastasen in den Organen, und auch aus dem Blute ließ sich kein Soor züchten. Es handelte sich also um lokale pyogene und mitunter allgemeine toxische Wirkung. Wurden statt Reinkulturen Mischkulturen von Soor und Strepto- oder Staphylokokken genommen, so entwickelte sich bei subcutaner Applikation gleichfalls ein lokaler Absceß. Wurde dieser am vierten Tage inzidiert, so zeigte sich, daß die Eiterkokken zugrunde gegangen waren und nur noch Soor wuchs.

Die intravenöse Infektion erzeugte stets allgemeine Soormycose. Es wurden entweder Aufschwemmungen von Agar- oder von Bouillonkulturen in die Ohrvene eingespritzt. Die ersten 36 bis 48 Stunden zeigten die Tiere keine Erscheinungen, dann boten sie Verlust der Freßlust dar, saßen zusammengekauert im Käfig, atmeten rasch und oberflächlich, hatten jedoch keinerlei Lähmungen. Später wurden die hinteren Extremitäten schwächer, der Kopf erschien auf eine Seite geneigt und bot Zitterbewegungen dar. Fieber trat nicht auf und die Tiere gingen meist am 4. bis 6. Tage ein. In einem Versuche blieb das Kaninchen, das 2 ccm frische Kultur erhalten hatte, 14 Tage vollkommen gesund, zeigte aber bei der um diese Zeit erfolgten Tötung gleichfalls eine im Gange befindliche Soormycose.

Bei allen Sektionen fielen die Nieren durch ihre Größe auf; ihre Oberfläche erschien von weißen Punkten besät, auf dem Durchschnitt die Rindensubstanz von diesen durchsetzt. Auch auf dem Mesenterium und dem Peritoneum parietale fanden sich solche Herdchen; zweimal waren dieselben auch im Herzmuskel nachweisbar, während sie in der Leber, der Milz, den Lungen und dem Zentralnervensystem stets fehlten. Aus den Knötchen ließ sich der Soor immer rein kultivieren. Die Züchtung aus dem Herzblute ergab, wenn sie positiv ausfiel, was nicht immer der Fall war, gleichfalls Reinkultur von Soor.

Mikroskopisch erwiesen sich die Knötchen aus Conidien verschie-

dener Größe zusammengesetzt und schienen in den Glomeruli entstanden zu sein.

Die Tatsache, daß es nur bei intravenöser und niemals bei subcutaner Infektion zu Soormetastasen kommt, stimmt auch mit der klinischen Erfahrung, der zufolge gleichfalls eine Allgemeininfektion von der primären Haftstelle aus zu den größten Seltenheiten gehört.

Bei Injektion von Mischkulturen des Soor mit Eitererregern gelangt nur der erstere zur Wirkung, und auch die mikroskopische und kulturelle Untersuchung fördert nur diesen.

Charrin und Ostrowsky (l. c.) fanden nach intravenöser Infektion den Soor massenhaft in den Nieren, die dadurch direkt impermeabel wurden. Infolgedessen sank die anfangs gesteigerte Harngiftigkeit nach einigen Tagen. Das Blutserum solcher Tiere nahm toxische Eigenschaften an und tötete Mäuse schnell und in relativ niedriger Dosis. Die Tiere zeigten zunächst Hyperthermie, auf die bald subnormale Temperatur folgte. Die bereits frühzeitig nachweisbare Albuminurie nahm zu, Somnolenz stellte sich ein, die Pupillen verengten sich, es kam zu schleimigen Diarrhöen, und schließlich gelangte das vollkommene Bild der Urämie zur Entwicklung. Charrin glaubt, daß es sich um einen rein mechanischen Effekt des Soorpilzes handle.

Er ist weiter der Meinung, daß der Soor aus den Nieren leicht in den Darm übergehe und dort Enteritis pseudomembranacea erzeuge, wie sie ja auch bei Menschen zur Beobachtung gelange. Die Fernwirkung des Pilzes hält er für gering; derselbe erzeuge weder eine Änderung des Zuckergehaltes noch eine solche des Glykogengehaltes, der Isotonie der Erythrocyten, des Gasgehaltes des Blutes usw.

Die Toxizität der löslichen Produkte des Soorpilzes ist eine sehr geringe, und man braucht 30 bis 40 ccm pro Kilo Tier, um einen Erfolg zu erzielen. Auch eine schützende Wirkung läßt sich auf diesem Wege nicht erreichen.

Allerdings lauten die Ergebnisse seiner gemeinsam mit Ostrowsky durchgeführten Versuche etwas anders, denn da heißt es, der Pilz wirke durch seine Sekretionsprodukte, welche die Temperatur und die Harnzusammensetzung ändern und den Tod der Tiere herbeiführen können. Daneben komme allerdings auch der mechanische Effekt in Betracht.

Etwas unklar und sehr eigentümlich muten die Angaben von Guidi (l. c.) an. Derselbe infizierte Meerschweinchen mit Reinkulturen von Genitalsoor auf subcutanem Wege; die Tiere gingen innerhalb einiger Tage an mycotischer Endokarditis zugrunde. Mit einem aus einem Parotisabsceß gezüchteten Stamme erzeugte er bei einem Tiere allgemeine Mycose, über welche er Näheres nicht mitteilt. Ein aus einem Hirnabszeß isolierter Stamm erzeugte bei einem kleinen Kaninchen diffuse Mycose und exsudative Perikarditis.

Steiner (1897), welcher sich hauptsächlich mit der Nachprüfung der Stoosschen Befunde beschäftigte, experimentierte mit Hunden und Kaninchen verschiedenen Alters und Gewichtes. Als Injektionsflüssigkeit diente eine möglichst gleichmäßige Emulsion von Soorkultur in

0,6 Proz. Kochsalzlösung, von der 1 ccm pro Kilo Tier in die Ohrvene, bei kleineren Tieren in die Jugularis oder eine andere leicht zugängliche Vene, injiziert wurde; letzteres geschah besonders bei Verwendung größerer Flüssigkeitsmengen.

Es gelangten Kaninchen von 600 bis 1000 Gramm und solche von ein bis drei Kilo zur Verwendung. Je älter und kräftiger die Tiere waren, desto seltener erlagen sie der Soormycose.

Bei der Mehrzahl seiner Versuchstiere beobachtete er Parese der Extremitäten, meist der hinteren. Die schneller verendeten, meist jüngeren Kaninchen boten von Soorknötchen geradezu übersäete Organe dar; bei den länger überlebenden war die Mycose nicht so schön ausgeprägt. Die Knötchen fanden sich in fast sämtlichen Organen; dort, wo sie makroskopisch nicht nachzuweisen waren, ließen sie sich histologisch feststellen, zum Beispiel im Zentralnervensystem. In den Schnitten fanden sich Conidien und Mycelien. Die von Stoos behauptete Begrenzung des Prozesses auf die Nierenrinde stimmt nicht, denn stets war auch das Mark affiziert, bei einem Hunde sogar vorwiegend. Kleinzellige Infiltration um die Soorknötchen bildete einen regelmäßigen Befund. Auch im Rückenmark ließen sich Soorelemente nachweisen.

De Stoeklin (l. c.) arbeitete mit Soorstämmen, die aus Rachenbelägen diphtherieverdächtiger Anginen gezüchtet wurden. Die abgekratzte Oberfläche einer Agarkultur wurde in 2 ccm sterilen Wassers emulgiert oder $1^1/_2$ bis 2 ccm Bouillonkultur genommen; bei spärlichem Wachstum injizierte er größere Quantitäten (bis zu 5 ccm). Die benützten Kulturen waren 2 bis 5 Tage alt. Die zehn Versuche betrafen Kaninchen von 1700 bis 2900 Gramm, welche sämtlich von der Ohrvene aus infiziert wurden. Alle Tiere blieben während zweimonatlicher Beobachtung vollkommen gesund, einige derselben wurden nach Ablauf dieser Zeit getötet und boten einen negativen Sektionsbefund dar.

Auch von der lokalen Wirkung subcutaner Injektionen konnte sich de Stoeklin nicht überzeugen, ebenso wie seine an Meerschweinchen durchgeführten Versuche sämtlich negativ ausfielen.

Cao (l. c.) zitiert mir im Original jetzt unzugängliche Versuche vou Gilchrist und Stokes, welche mit aus einem Falle von Pseudolupus des Gesichtes gewonnenem Soor einen Hund intravenös infizierten; der nach zwei Monaten unter marastischen Erscheinungen einging und bei der Sektion zahlreiche oidiumhaltige Knötchen an der Pleura sowie Vergrößerung der Bronchialdrüsen zeigte, aus denen gleichfalls Soor gezüchtet werden konnte.

Caos eigene Versuche sind folgende: 1. eine Emulsion von Soorkultur in sterilem Wasser wurde in der Menge von I ccm einem Kaninchen intravenös injiziert; das Tier ging am 17. Tage ein und zeigte bei der Sektion die linke Niere frei, während sich in der rechten drei hirsekorngroße Knötchen fanden, die aus leeren Oidiumschläuchen und Eiterzellen bestanden. Ähnliche Herde fanden sich in der Leber. In Quetschpräparaten des Plexus chorioideus sah man Schläuche und Zellen. Aus Niere, Leber und Gehirn ließen sich auf Most Reinkulturen von

Oidium gewinnen. 2. intravenöse Injektion eines zweiten mittelgroßen Kaninchens tötete dasselbe in 29 Tagen unter marastischen Erscheinungen. Bei der Sektion fand sich ein keilförmiger Infarkt in der Rinde der linken Niere, ferner kleine Knötchen an der Innenfläche des Perikards sowie zwei ähnliche Herde im linken Plexus chorioideus. Aus Niere und Gehirn wurde Oidium reinkultiviert. 3. erhielten zwei große Kaninchen Kulturen, die aus dem ersten Versuchstiere gezüchtet worden waren. Das eine Tier ging nach vier Tagen ein und bot makroskopisch einen negativen Sektionsbefund dar, doch ließ sich aus Niere und Gehirn der Soor züchten. Das andere Tier ging gleichzeitig ein und zeigte Vergrößerung der Nieren mit Miliarabszessen, aus den sich ebenfalls Soor kultivieren ließ; sonst bestanden keine anatomischen Veränderungen, doch lieferte auch die Kultur aus dem Kleinhirn Soor.

Bei allen vier Versuchstieren wurde im Harn vergeblich nach Soor gefahndet.

Cao folgert aus seinen Experimenten, daß sehr virulente Kulturen bereits in weniger als fünf Tagen die Tiere unter Intoxikationserscheinungen töten können.

Die eingehendsten experimentellen Untersuchungen danken wir Concetti und seinen Schülern (l. c.). Sie sind mit großer Exaktheit und in vielfachen Variationen angestellt, und wenn etwas an ihnen zu bemängeln wäre, so ist es der Umstand, daß sie den natürlichen Infektionsmodus und die gewöhnlichen Haftbedingungen zu wenig nachzuahmen suchten, ein Vorwurf, der übrigens der Mehrzahl aller vorliegenden Experimente gemacht werden muß.

Concetti impfte zunächst Meerschweinchen mit Reinkulturen von Soor, den er auf sauerem Agar unb Casagrandischem Nährboden gezüchtet hatte und nach 48stündigem Wachstum in aufgegossener Bouillon oder sterilem Wasser emulgierte. In weiteren Versuchen bediente er sich steriler Seidenfäden, die mit dieser Emulsion getränkt und $^1/_2$ bis $^3/_4$ Stunden darin belassen wurden. Die benützte Bouillon bestand aus gleichen Teilen Pferdefleisch und Wasser mit Zusatz von je ein Promille Acidum tartaricum und Glukose. Die benützten Kulturen waren vier Tage alt.

18 Tiere von 250 bis 300 Gramm erhielten 0,25 bis 2 ccm Kulturemulsion injiziert; Tod nach 24 Stunden, 3, 7 und 8 Tagen, je nach dem injizierten Quantum. Intra vitam fand sich an der Einstichstelle (Rückenhaut) eine Anschwellung von teigiger Konsistenz und unregelmäßiger Oberfläche, welche im Subcutangewebe leicht verschieblich war und keine Tendenz zu weiterer Ausbreitung zeigte. Bei der Sektion boten die Tiere, besonders die später eingegangenen, starke Abmagerung dar. Einige derselben zeigten ein lokales Hautulcus, welches indurierte Ränder und einen rotbraunen Grund aufwies. Die rasch verendeten Meerschweinchen (besonders die schon nach 24 Stunden eingegangenen) zeigten lokal ein subcutanes gelatinöses Exsudat oder ein hartes der Haut fest adhärentes Infiltrat, welches durch eine dicke blaßgelbe Masse gebildet wurde, die von einer breiten hyperämischen Zone umgeben war.

Die Inguinal- und Axillardrüsen der betreffenden Seite erschienen gerötet und geschwollen. Das Peritoneum parietale und viscerale bot mehr oder minder starke Hyperämie dar, und mitunter fand sich in der Bauchhöhle eine fleischwasserfarbene Flüssigkeit. Der gleiche Befund ließ sich an den Pleuren, dem Perikard und den weichen Meningen erheben. In zwei Versuchen, bei denen weniger injiziert worden war und die Tiere erst nach 7 und 8 Tagen eingingen, fanden sich im Epiploon zahlreiche miliare Knötchen, die mikroskopisch aus zahlreichen Leukocyten und Sooronidien sowie spärlichem Mycel bestanden, wobei ein Teil der Conidien gebläht und nekrotisch erschien. Aus den Knötchen wuchs Oidium rein; ebenso ließ sich dasselbe aus Herz- und Milzblut kultivieren, wenn die Aussaat in sauere Bouillon erfolgte, während Agarplatten meist steril blieben.

12 Meerschweinchen wurden mit dem gleichen Material intraperitoneal geimpft; eines derselben überlebte, ein zweites ging nach 48 Stunden ein und zeigte auf dem Mesenterium kleine Knötchen. Aus dem Herzblut dieses Tieres ließ sich Soor züchten. Die restlichen Tiere verendeten zwischen 4 und 24 Tagen. In den ersten Tagen bestand Berührungsempfindlichkeit des Abdomen. Bei der Sektion fand sich Hyperämie und Drüsenschwellung in den Achsel- und Leistenbeugen. Alle Tiere, besonders die länger überlebenden, waren abgemagert. Im Peritoneum parietale entsprechend der Injektionsstelle fand sich ein größerer gelblicher käsiger Knoten; an anderen Stellen des Bauchfells, auf der Zwerchfellkuppe, manchmal auch auf Leber und Milz, waren ähnliche Knötchen zu sehen. Das große Netz erschien verdickt, zusammengezogen, von zahlreichen Knötchen durchsetzt. Solche fanden sich auch als reichliche Eruption auf Magen- und Darmwand sowie auf dem Mesenterium. Die mesenterialen und retroperitonealen Lymphdrüsen erschienen stark geschwollen, die Leber, Milz und Nieren hyperämisch. Bei spät eingegangenen Tieren fand sich ausgebreitete Adhäsion der Leber und des großen Netzes mit dem Peritoneum parietale, der Darmschlingen untereinander usw. mit gelblichen Knötchen und Retraktion des Omentum majus, das eine unförmige granulierte Masse repräsentierte. Im Therax bestand leichte Hyperämie und geringe Exsudation in die Pleura- und Perikardhöhle.

Mikroskopisch fanden sich in den abdominalen Knötchen vorwiegend Conidien, zum Teil in Leukocyten inkorporiert, jedoch auch Mycelien. Im Harnsediment waren Erythro- und Leukocyten sowie Conidien, diese zum Teil degeneriert, nachzuweisen. Aus Herzblut und Milz ließ sich bei den frühzeitig eingegangenen Tieren Soor reinzüchten, bei den mindestens 6 bis 8 Tage Überlebenden waren die Kulturen steril.

In einer Reihe von Versuchen wurde intravenös infiziert, und zwar erhielten zwei Tiere je 5 ccm achttägige Bouillonkultur, zwei andere je 2 ccm einer Seidenfädenemulsionsbouillon (es waren vier Fäden 30 Minuten in der Bouillon geschwommen und mit ihr stark geschüttelt worden). Diese Versuche betrafen Kaninchen. Zwei andere Kaninchen erhielten je 50 ccm Wasser, in dem eine 48stündige Agarkultur auf-

geschwemmt worden war. Sämtliche Tiere gingen innerhalb von 2 bis 5 Tagen ein. Nach 24 bis 48 Stunden zeigte sich eine Parese der hinteren Körperhälfte, die in den nächsten Tagen komplett wurde. Bei den rasch, innerhalb von 48 Stunden, eingegangenen Tieren waren Leber und Milz normal, in der Pleura- und Peritonealhöhle fand sich wenig Flüssigkeit, die Nieren präsentierten sich als sehr dunkel und boten zahlreiche miliare Knötchen in der Rinde dar. Bei den nach 3 bis 5 Tagen eingegangenen Tieren war die Blase durch reichlichen Harn ausgedrehnt, Hyperämie der Drüsen in Achseln und Leisten, serohämorrhagische Erguß im Peritoneum mit leichten Fibrinauflagerungen an den Därmen, glattes Peritoneum. Im Darm durchscheinende Knötchen, die sich auch auf dem Netz, dem Perikard und der Pleura fanden. Bei einem am siebenten Tage eingegangenen Kaninchen bestand frische Perforation des Magens durch Embolie der Arteria gastrica mit Ulcusbildung. Die Leber der Tiere erschien leicht hyperämisch, die Milz meist normal, seltener hypertrophisch mit glatter Kapsel, durch die weißliche Knötchen schimmerten, die Nieren vergrößert, weicher, ihre Oberfläche gelbbraun mit kleinen gelblichen Herden, die am Durchschnitt sich als der Rinde angehörig erwiesen, die Marksubstanz dunkelrot, die Lungen ödematös. Im Harn zweier Tiere war Soor nachweisbar. Die gesamten Knötchen der Niere, Milz und Subserosa des Darmes erwiesen sich mikroskopisch aus Leukocyten und Conidien zusammengesetzt, aus welch letzteren vielfach Mycelien ausstrahlten.

Concetti folgert aus diesen Versuchen, daß das Oidium albicans, wie er den Soorpilz benennt, für Meerschweinchen und Kaninchen pathogen sei und zwar sowohl bei subcutaner wie bei intraperitonealer Impfung, wobei es zu diffuser Verbreitung komme, die sich als Oidiosis miliaris mit vorwiegender Lokalisation auf den Serosen und in den Nieren präsentiert, in welch letzteren an Aktinomycesherde erinnernde Knötchen entstehen. Manchmal handle es sich um rein mechanische Wirkung (so z. B. in den Experimenten mit vollständiger Verlegung der Nieren und in dem Versuch mit Perforation des Magens), doch seien dies Ausnahmen, während meist ein pathogen-toxischer Effekt angenommen werden müsse.

Zum Zwecke der Virulenzerhöhung wurden zunächst Tierpassagen vorgenommen. Von Kulturen auf Pferdefleischbouillon mit Acid. tartaric. und Glukose wurde stets die gleiche Menge einer Kultur vom selben Tage verimpft. Nach dem Tode des ersten Meerschweinchens wurde der Soor aus dem sulzigen Ödem isoliert, damit ein zweites Tier infiziert, von diesem ein drittes usw. Schon nach vier Tierpassagen gewann Concetti eine Kultur, von der $^1/_{80}$ Öse ein Meerschweinchen von 300 Gramm innerhalb 24 Stunden tötete. Bei der Sektion fand sich gelatinöses Ödem der Subcutis an der Injektionsstelle, Schwellung der axillaren und inguinalen Drüsen, besonders der korrespondierenden Seite, das Peritoneum mit Knötchen besät, die Leber normal, die Nieren groß, mitunter auch Knötchen im großen Netz und auf den Pleuren. Im lokalen Ödem waren vorwiegend Mycelien nachweisbar. Diese

Ergebnisse sind das Resultat von 31 Meerschweinchenversuchen, in denen Dosen von $^1/_{20}$ bis $^1/_{80}$ Öse genommen worden.

Es besteht also kein Zweifel, daß die Pathogenität des Soorpilzes durch Tierpassagen stark gesteigert werden kann, und stimmt dies mit klinischen Beobachtungen aus Anstalten, in denen allmählich, offenbar durch Umzüchtung von Kind zu Kind, die Soorerkrankungen immer bösartiger werden.

Den Einfluß des Hungers studierte Concetti in der Weise, daß Meerschweinchen von 250 bis 300 Gramm zunächst das Futter entzogen wurde, was die Tiere übrigens nicht länger als 4 Tage aushalten. Sie wurden nach 2-, 3- bis 4tägigem Hungern mit der Dosis letalis einer vier Tage alten Soorkultur infiziert, einige bekamen kleinere Gaben.

Weiter suchte Concetti den Einfluß von Muskelanstrengungen und der Ermüdung festzustellen, indem er die Tiere zweimal täglich durch je 20 Minuten, eine oder zwei Stunden im Mossoschen Rade laufen ließ. Nach dreitägiger Durchführung dieser Manipulation wurden die stark abgemagerten Tiere infiziert und mit normalen Kontrollen verglichen.

Eine fernere Versuchsreihe hatte die Prüfung des Effektes putrider Gase, des Luftmangels und der Feuchtigkeit zum Gegenstande. Dabei wurde in der Weise vorgegangen, daß eine Glasglocke über ein Drahtnetz gestülpt wurde, das auf einem Gefäß lag, in dem sich Wasser und der Kadaver eines Meerschweinchens befanden. Unter die mit Watte abgedichtete Glocke kam das Versuchstier. Der Apparat stand in einem finsteren luftarmen Raume von 98 bis 100 Proz. Feuchtigkeitsgehalt. Die bei gewöhnlichem Futter gehaltenen Tiere gingen sämtlich ein und wurden in stark herabgekommenem Zustande gleichzeitig mit den Kontrollen infiziert. Eine weitere Serie von Tieren wurde Leuchtgas, eine andere Schwefelwasserstoff, eine dritte Kohlensäure ausgesetzt, indem dieselben unter einer gut verschlossenen Glasglocke solange die betreffenden Dämpfe einatmeten, bis Konvulsionen auftraten, worauf sie herausgenommen und wieder unter normale Verhältnisse gebracht wurden. Nach acht Tagen, während der diese Manipulation mehrmals wiederholt wurde, erfolgte gleichzeitig mit den Kontrollen die Soorinfektion.

Diese gewiß sehr geistvoll angeordneten und mühevollen Versuche führten zu keinem Resultat, denn unter keiner der verschiedenen Bedingungen trat der Tod der Tiere früher ein oder war der pathologisch-anatomische Befund ein anderer als bei den Kontrollen.

Weitere Experimente befaßten sich mit der Suche nach Toxinen des Soorpilzes. Dieser wurde in Kolben, die mit alkalischer, sauerer oder neutraler Bouillon beschickt waren, durch 20 bis 25 Tage bei 35 bis 37 Grad gezüchtet. Dann erfolgte Filtration durch Chamberlandkerzen. Von dem Filtrat erhielten Meerschweinchen subcutan und intraperitoneal 2, 5, 10 und 25 ccm in Zwischenräumen von 2 bis 5 Tagen oder auf einmal injiziert. Bei den Tieren wurde nur Gewichtsabnahme beobachtet, wie sie nach der Injektion der verschiedensten Kultur-

filtrate auftritt; dabei war der Grad dieser Abnahme gerade bei Soorfiltraten gering. Kulturen in sterilisierter Milch verhielten sich analog, ebenso solche in Bouillon verschiedener Herkunft (aus Pferde-, Kalb-, Kaninchen- und Fischfleisch, eventuell mit Zusatz verschiedener Substanzen wie Pepton oder Zucker, Glukose, Ammonium tartaricum und aceticum, Kalium phosphoricum, dreibasisch phosphorsauerem Kalk, schwefelsauerem Kalk, schwefelsauerer Magnesia, Chloriden usw.). Auch sterilisierte Bierhefe wurde der Bouillon ohne Erfolg zugesetzt. Ebenso erwiesen sich die Kulturen in Symbiose des Soor mit verschiedenen Spaltpilzen (Proteus coli, Sarcine), sowie die Filtrate solcher unwirksam, indem die Tiere darauf wieder nur mit mäßiger Abmagerung reagierten.

Es erfolgt somit, wie Concetti annimmt, außerhalb des Organismus keine Produktion von Toxinen, ein Befund, der mit dem zitierten von Reger in Widerspruch steht, was Concetti damit erklärt, daß jener mit durch Hitze sterilisierten Kulturen arbeitete und die Kadaver der Pilze injizierte, deren Protoplasma offenbar Sitz der Giftwirkung war.

Um auch über diesen Punkt genauer ins klare zu kommen, stellte Concetti wieder eine Reihe sehr geistvoll angeordneter Versuche an. Das Material zu denselben wurde entweder durch Ausschütteln der Chamberlandkerzen oder durch Abkratzen großer mit Soor geimpfter Petrischalen gewonnen. Es kam in einen mit Chlorcalcium beschickten Exsiccator und wurde dem Licht ausgesetzt. Nach vollständiger Trocknung wurden die Pilze entweder durch Einwirkenlassen einer Temperatur von 70 Grad oder 24 bis 28stündiges von Formalin- oder Chloroformdämpfen abgetötet. Die aus dem so behandelten Material angelegten Kulturen blieben stets steril.

Die Meerschweinchen bekamen zuert eine Emulsion solcher Soorkadaver in destilliertem Wasser oder die gleiche Menge noch im Mörser fein verrieben, oder endlich das durch vierzig Tage getrocknete und dann fein verriebene Material. Stets kam es nach kürzerer oder längerer Zeit zum Exitus unter Abmagerung und lokalen Entzündungserscheinungen (dabei handelte es sich stets um steriles Material). Je mehr die Zellen zertrümmert waren, desto rascher und intensiver wirkten sie, was besonders bei dem an dritter Stelle genannten Produkt der Fall war.

Eine sehr interessante Beobachtung wurde bei diesem Anlaß gemacht; Dr. Zilioli, der die Verreibung des Materials besorgte, erkrankte nach zehn Stunden an einer Coryza mit Epistaxis, die nicht als bloße Staubwirkung aufgefaßt werden konnte, da sie ja sonst gleich hätte auftreten müssen, sondern offenbar Effekt von den in der Leibessubstanz der Pilze vorhandenen Giftstoffen war.

Das Protoplasma des Oidium albicans besteht aus zwei Substanzen, deren eine den Charakter der Proteinstoffe zeigt, während die andere durch die glänzenden Körner repräsentiert ist, die sich im Inneren der Zellen finden. Concetti machte den Versuch, diese beiden Substanzen zu trennen, etwa in der Weise, wie dies Koch bei den Tuberkelbazillen getan hatte, und bediente sich dazu der Zentrifuge. Die auf diese

Weise erhaltenen zwei Schichten, die er als oberes und unteres Oidium bezeichnet, wurden getrennt injiziert. Die zu diesem Zwecke notwendige feine Verreibung der Zellen gelang erst nach 24stündiger Behandlung mit absolutem Alkohol und Äther āā, nach deren Verdunsten sie vorgenommen wurde. Aber auch so ließ sich kein vollkommen gleichmäßiges feines Pulver gewinnen. Aus diesem wurde mit sterilem Wasser, physiologischer Kochsalzlösung oder schwachen Alkalisolutionen eine feine Emulsion bereitet und zentrifugiert, wobei sich zwei scharf getrennte Schichten absetzten, deren obere leicht getrübt und opaleszierend war, während die untere stärker trüb und fast pastenartig sich präsentierte. Concetti bezeichnet dieselben als OS und OR; die erstere enthält vorwiegend die Fettsubstanzen und Proteine, die andere die Fragmente der Zellmembranen. Diese beiden Schichten wurden nun Meerschweinchen getrennt injiziert (ein Teil der Versuche erfolgte auch an Kaninchen) und dabei der subcutane, intraperitoneale und intravenöse Applikationsweg gewählt. 1 ccm von OS enthielt etwa 20 Milligramm der festen Substanz des Oidiums, 1 ccm von OR etwa 50 Milligramm, wie durch Wägung festgestellt werden konnte. Der Effekt der intravenösen Injektion von OR ist wohl ein rein mechanischer, und auch bei subcutaner und intraperitonealer Einspritzung macht diese Schichte starke lokale Reizung, die zur Herabsetzung der Gewebsresistenz und Einwanderung pyogener Keime aus der Umgebung führt, OS hingegen wirkt nicht lokal, wohl aber allgemein toxisch. Nach intravenöser Infusion gehen die Tiere innerhalb von 5 bis 11 Tagen (u. zw. um so früher, je mehr infundiert wird) zugrunde und zeigen marastische Erscheinungen viel ausgesprochenerer Art, als sie bei der Injektion von Kulturfiltraten beobachtet wurden. Concetti vergleicht den Verlauf mit dem der Soorathrepsie der Anstaltskinder. Bei der Sektion findet sich starke Hyperämie der serösen Häute, dunkelbraune Färbung der Leber, Milztumor u. dgl. m. Der Effekt scheint somit an das Protoplasma gebunden zu sein, ob an die Lipoide oder andere Teile desselben ließ sich aus dem Ausfall der Versuche nicht entscheiden. Extraktion im Soxhletapparat oder nach der Methode von Adam (Äther, Alkohol und Ammon) gaben kein sicheres Resultat.

Concetti ist der Meinung, daß das Oidiumgift im lebenden Organismus gebildet wird und sucht dies auf folgende Art zu beweisen: die mit OS injizierten Tiere gingen innerhalb von 5 bis 11 Tagen zugrunde, woraus geschlossen werden muß, daß das Gift eine gewisse Zeit wirken müsse oder aber sich erst im Tierkörper selbst bilde. Mit OS würde also nur eine toxigene Substanz eingeführt, die erst beim Zusammentritt mit den lebenden Körperzellen den Giftstoff produziert. Unter gewissen Bedingungen könnte der Organismus immunisierende Substanzen gegen dieses Gift erzeugen.

Injizierte er den Organsaft eines nach Infektion mit OR eingegangenen Tieres anderen Tieren, so gingen diese an akuter Intoxikation zugrunde. Wurden die Organe derselben sofort post mortem gesammelt (er nahm Leber, Milz, Nieren, Nebennieren, Lymphdrüsen, Hoden und

Ovarien zerhackt, der erhaltene Brei mit feinem Sand gemengt und mit Glycerin verdünnt und durch die Buchnerpresse bei 350 Atm. Druck geschickt, der erste Blut und Organtrümmer enthaltende Teil weggegossen und nur der zweite fleischwasserfarbene benützt, der sich mikroskopisch und kulturell als steril erwies), so gingen die damit injizierten Tiere (in toto von 9 Meerschweinchen 7) an akuter Intoxikation ein, und sowohl das Herzblut als auch die Peritonealflüssigkeit erwiesen sich als keimfrei. Filtration durch Tonkerzen schwächte die Wirkung dieses Preßsaftes ab. Daß es sich nicht etwa um in den Preßsäften präformierte Gifte handle, zeigten Versuche mit solchen Säften aus Organen normaler Kaninchen, die mit Soorstaub gemengt, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt im Brutschrank bei Körpertemperatur stehen blieben und dann vor der Injektion durch Tonkerzen filtriert wurden. Die damit injizierten Meerschweinchen blieben, auch wenn sie bis zu 2 ccm intravenös eingespritzt erhielten, sämtlich am Leben. Es muß also, wie Concetti argumentiert, zur Produktion des Giftes außer dem Pilz noch die lebende Körperzelle in Aktion treten, und der Vorgang hat seiner Ansicht nach eine weitgehende Ähnlichkeit mit der Produktion des Diphtheriegiftes im Organismus, wovon ich trotz der ausgedehnten und sehr mühsamen Versuche durchaus nicht überzeugt bin.

Denecke (l. c.) hat mit dem aus dem Meckelschen Divertikel gezüchteten Soorstamme eine Reihe von Tierversuchen angestellt. Zunächst injizierte er Kaninchen einige Kubikzentimeter Bouillonaufschwemmung in den Glaskörper, woraufhin das Auge nach sechs Tagen mit kleinen gelblichen Flöckchen gefüllt erschien. Trotzdem er zu diesen Injektionen ausschließlich Conidien verwendete, fanden sich im Auge auch Mycelien.

Weiter impfte er den Kropf von Tauben und sah dort nach sechs Tagen kleine Beläge, die aus einem Gewirr von Fäden bestanden.

Ferner wurden Aufschwemmungen frischer Agarkultur in Bouillon Kaninchen und Meerschweinchen in der Menge einiger Kubikmillimeter subcutan und intramuskulär injiziert; an der Impfstelle kam es stets zur Bildung eines sich bis zum dritten Tage vergrößernden Knotens, der von da ab unverändert blieb, um sich dann spontan zurückzubilden. Bei den am 6. oder 7. Tage getöteten Tieren erschien die Infiltration scharf umschrieben, kirschkern- bis kirschgroß, im Zentrum eitrig zerfallen und gegen die Umgebung abgekapselt. Aus dem Eiter wuchs stets Soor rein; mikroskopisch fanden sich darin Conidien und Mycelien, beide vielfach in Degeneration begriffen. Der Soorpilz scheint somit, wie Denecke sagt, lokale eitererregende Eigenschaften zu besitzen.

Ein Kaninchen erhielt eine größere Menge der Aufschwemmung intraperitoneal injiziert; im Verlaufe des Stichkanals fand sich derbe Infiltration. Bei der Tötung des bis dahin vollkommen gesunden Tieres am achten Tage sah man außer recht ausgedehnter Bauchdeckeneiterung dem Einstich gegenüber eine Gruppe von bis hirsekorngroßen Knötchen; im Umkreis derselben erschien die Darmwand verdickt ohne besondere

Entzündungserscheinungen. Mehrere weitere offenbar auf dem Wege der Lymphbahnen entstandene Knötchen fanden sich in der Leber. Aus allen Herden ließ sich Soor rein kultivieren.

Einem anderen Kaninchen wurde nach Bauchschnitt Soorkultur in die wund gemachte Darmwand eingerieben; das Tier zeigte anfangs unbestimmte Resistenzen im Bauchraum, blieb jedoch dauernd gesund.

Ein weiteres Kaninchen erhielt 1 ccm Aufschwemmung intravenös. Außer einem Absceß an der Impfstelle kam es zu ausgesprochen metastatischer eitriger Nephritis; die Nierenrinde erschien von zahllosen weißen Herden durchsetzt, im Mark waren diese spärlicher, teils rund, teils streifenförmig. Mikroskopisch erschienen sie aus Leukocyten und epitheloiden Elementen zusammengesetzt und gingen zumeist von den Glomeruli aus; in der Nierensubstanz bestanden parenchymatöse Veränderungen. Im Zentrum der kleinen Abscesse fanden sich Conidien und Mycelien.

Heubner (l. c.) konnte mit dem von ihm bei dem Falle von Soor-Allgemeininfektion gezüchteten Stamme nach intravenöser Injektion bei den Tieren sub finem Lähmungserscheinungen beobachten. Die Sektion ergab miliare Aussaat von Knötchen in den Bauchorganen, eines derselben hatte auch einen Herd im Gehirn und zwei solche im Herzen. Die dem Falle selbst eigentümliche Immunität der Lungen zeigte sich auch in den Tierversuchen. Heubner nimmt neben mechanischen auch toxische Effekte des Soorpilzes an.

Von Hiebler (l. c.) experimentierte mit einem aus einem Kleinhirnabsceß gewonnenen Soorstamme. Eine weiße Ratte erhielt $^1/_8$ ccm pilzhaltigen Kondenswassers einer dreitägigen Agarkultur subcutan, eine andere weiße Ratte, ein Meerschweinchen und ein Kaninchen bekamen $^1/_8$ bis $^1/_2$ ccm des mit Bouillon verdünnten gleichen Materials intrapleural, ein Meerschweinchen 1 ccm zweitägige Bouillonkultur intramuskulär. Im Versuch II kam es zu allgemeinem Übelbefinden des Tieres am 2. und 3. Tage, im Versuch I und V zu vorübergehender leichter lokaler Schwellung. Die Experimente verliefen also ziemlich ergebnislos.

Maresch (l. c.), der einen Stamm benützte, der von einem Falle von Magensoor herrührte, infizierte vier mittelgroße Kaninchen von der Ohrvene aus; die Tiere erhielten von einer dreitägigen Bierwürzekultur, von der 2 Ösen in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung verrührt wurden, 1 bis 2 ccm. Ein Tier verendete nach 38 Stunden, die übrigen nach 2 bis 4 Tagen. Bei der Sektion fanden sich zahllose graugelbe Knötchen in den Nieren, weniger zahlreich in den übrigen Organen, ausgenommen die stets freibleibenden Lungen. Mikroskopisch sah man im Zentrum der Herde Conidien und Mycel von breitem Leukocytenwall umsäumt. Auch in den Gehirnen fanden sich solche Herde, die wohl die intra vitam bei den Tieren beobachteten unkoordinierten Bewegungen und das Kopfzittern verursacht hatten.

Heidsieck (l. c.), der mit aus Rachenabstrichen diphtherieverdächtiger Fälle und aus dem Pharynx Gesunder stammendem Soor arbeitete,

infizierte zunächst vier Mäuse subcutan; drei dieser Tiere, die drei resp. eine Öse erhielten, gingen ein, das vierte, das nur $^{1}/_{100}$ Öse bekam, überlebte. Ebenso gingen 3 Mäuse ein, die $^{1}/_{2}$, $^{1}/_{10}$ und $^{3}/_{10}$ Öse intraperitoneal bekamen. Die meisten Tiere zeigten allgemeine Soormycose, die besonders in den Nieren, im Darm und im Herzfleisch lokalisiert war. In Grampräparaten aus den Nieren sah man in den Randpartien der Herde ein dichtes Gewirr von Fäden, aber auch weiter vom Rande und mitten im Gewebe fanden sich vereinzelte Mycelien. Nebst diesen von Fischer und Jochmann angestellten Versuchen experimentierte Heidsieck mit 2 Stämmen aus klinischen Soorfällen und 13 von Anginen herrührenden. Diese erwiesen sich nicht so virulent wie die vorigen. Die Mäuse, die eine Öse in 1 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt unter die Rückenhaut erhielten, zeigten nach 10 Tagen gar keine Erscheinungen; nach 3 Wochen trat ein Ulcus an der Impfstelle auf, welches Eiterzellen und Soorelemente enthielt. Diese Geschwüre heilten aber aus, und die Tiere blieben weiterhin wohl. Die Wiederholung des Experimentes mit der relativ hohen Dosis von 3 Ösen gab ein analoges Resultat, nur waren die erzeugten Ulcera tiefer und traten bereits früher (am 7. Tage) auf. In zwei Versuchen wurde den Tieren die eine Cornea scarifiziert und mit frisch aus einem Soorfalle gezüchtetem Soor eingerieben, die andere nur scarifiziert. Auf der mit Soor eingeriebenen Hornhaut kam es schon nach 24 Stunden zu starker Blenorrhoe und wolkiger Trübung. Bei mehreren Kaninchen wurde in die eine Cornea Soor, in die andere Saccharomyces eingerieben; schon nach 24 Stunden zeigte sich auf der Soorcornea starke Blenorrhöe und Trübung, die noch nach 3 Wochen bestand, während auf der anderen Seite überhaupt keine Trübung auftrat und die Erscheinungen nach zwei Tagen abgeklungen waren. Die Impfung der Cornea bei zwei Hühnern und zwei Tauben war erfolglos, ebenso die Einreibung von Soor in die rasierte Bauchhaut von Kaninchen und Meerschweinchen. Schließlich wurde noch zwei Hühnern und zwei Tauben Soor in den Kehlkopf gespritzt; bei der nach 3 Tagen erfolgten Tötung der Tiere fand sich im Kropf kein Soorbelag, wohl aber war bei allen im Schnabelschleim Soor nachweisbar.

Grenet und Fargin-Fayolle (l. c.) äußern sich auf Grund ihrer Experimente dahin, daß subcutane Injektion von Soor bei Kaninchen einen lokalen Absceß erzeuge, intraperitoneale Impfung jedoch bei dieser Tierart meist erfolglos sei. Meerschweinchen erweisen sich als empfindlicher und zeigen nach intraperitonealer Infektion Peritonitis mit Pseudomembranen; intrapleurale und vaginale Infektion kann bei ihnen zu Blutinfektion führen.

Roger und Noisette (l. c.) fanden Mundsoor fast stets virulent, Soor bei Anginen hingegen fast niemals. Die intravenöse Injektion solcher virulenter Kulturen tötete Kaninchen innerhalb weniger Tage, und bei der Sektion fand sich allgemeine Mycose. Die Nieren waren immer affiziert, die Invasion des Zentralnervensystems, der Leber, des Darmes und der Lungen war weniger konstant. Mitunter trat der Tod so rasch

ein, daß man bei der Sektion keinen Befund erheben konnte und eine Intoxikation mit dem Soorgift annehmen mußte.

Guiart (l. c.) arbeitete mit einem aus dem Harn einer an Pyelitis leidenden Patientin gezüchteten Soorstamme. Um zu entscheiden, ob die Infektion auf hämatogenem Wege oder per vulvam entstanden sei, machte er eine Reihe von Tierversuchen. Er impfte ein Kaninchen mit dem Harn in der Weise, daß er denselben in den Ureter spritzte und diesen oberhalb der Injektionsstelle abband. Das Tier ging nach sieben Tagen ein, und bei der Sektion fand sich das Nierenbecken mit Eiter erfüllt, in dem massenhaft Soorconidien und -mycelien nachzuweisen waren. Die leicht hypertrophische Niere zeigte hämorrhagische Nephritis mit leukocytärer Infiltration, doch war im Nierenparenchym selbst kein Soor zu finden. Ein zweites in analoger Weise infiziertes Kaninchen überlebte den Eingriff, bot aber nach drei Wochen Paraplegie und einen abdominalen Tumor dar. Die Sektion erwies, daß dieser der Niere entsprach; es fand sich eine kolossale Pyelonephritis, und die Niere war bis auf einen schmalen bindegewebigen Streifen geschwunden. Auch da fehlte der Soor in der Niere. Derselbe scheint somit auf aszendierendem Wege in der Niere selbst nicht zur Entwicklung zu kommen.

Intravenöse Injektion einer Sooremulsion beim Kaninchen war ohne Erfolg. Einem Tiere wurde Soor in eine Nierenvene gespritzt, die abgebunden wurde. Nach drei Wochen wurde das Tier getötet; die Sektion erwies die betreffende Niere auf das Doppelte vergrößert, ihre Zirkulation durch zahlreiche Kollateralen gesichert, ihr Gewebe breiig und fast zerfließend. Auf Schnitten sah man interstitielle Blutungen, miliare Abscesse und Infiltration der Capillaren und Lymphbahnen mit Soorconidien in analoger Weise, wie dies Schmorl in dem von ihm beobachteten Falle von Nieresoor beschrieben hat.

So zahlreich, vielgestaltig und in ihren Ergebnissen wechselnd die experimentellen Untersuchungen auf diesem Gebiete sind, so spärlich fließen die Angaben über Infektionsversuche beim Menschen, mit deren kurzer Wiedergabe dieses Kapitel geschlossen werden soll.

Berg, der Entdecker des Soorpilzes, nahm die Infektion gesunder Kinder mit Soor vor, indem er vier Säuglingen von 3 bis 23 Tagen Soorplaques aus der Mundhöhle von an dieser Affektion leidenden Kindern in die Backentasche einschob. Die Kinder wurden in verschiedenen Zimmern gehalten und jedes von einer eigenen Amme gestillt. Das Kind A zeigte nach 65 Stunden deutlichen Zungensoor, der in den nächsten Tagen zunahm; innerhalb von acht Tagen war daraus ein konfluierender Soor entstanden, der später rezidivierte, schließlich aber ausheilte. Das Kind erlag einer Bronchitis mit Pneumonie. Kind B zeigte gleichfalls nach 65 Stunden die ersten Erscheinungen, die am vierten Tage starke Steigerung darboten und am fünften Tage bereits sehr ausgebreitet waren. Vom zehnten und elften Tage an begann die Abheilung, und das Kind genas. Kind C bot am vierten Tage zweifelhafte Erscheinungen, die jedoch bald deutlich wurden und am achten Tage

schon sehr ausgedehnt waren, ohne aber das Gesamtbefinden zu beeinträchtigen. Die Heilung erfolgte ziemlich rasch; ein von derselben Amme gestilltes Kind erkrankte gleichfalls an Soor. Bei dem Kinde D trat zwischen dem fünften und sechsten Tage ein milder, rasch schwindender Soor auf.

Kehrer (l. c.) erwähnt Versuche von Quinqaud, der acht Menschen mit Soor infizierte und auch bei fünfzehn Meerschweinchen und vier Hunden die vorher mit Milchsäure behandelte Maulschleimhaut mit Soor einrieb; der Pilz keimte nur schwach, trotzdem die sauere Reaktion des Mundsekretes deutlich war, und die Affektion war am zweiten Tage geschwunden. Viermal impfte er sich Soor auf die eigene Haut, wo am zweiten und dritten Tage um die Impfstellen rote Höfe entstanden, die am vierten Tage wieder geschwunden waren. Küchenmeister impfte einen Hund ohne Erfolg auf die Zunge, Haubner konnte bei diesem Vorgehen an Hunden und Kälbern ein positives Ergebnis erzielen. Haußmann übertrug den Soorschorf eines Kindes auf die Vaginalschleimhaut einer Schwangeren und beobachtete darnach stärkere Schleimabsonderung und Brennen, sowie Entwicklung weißlicher, aus Pilzgeflechten bestehender Flocken. Am achten Tage post infectionem waren die Fäden geschwunden und nur noch Conidien nachweisbar.

Die zielbewußtesten Versuche in dieser Richtung hat Epstein (l. c.) unternommen, der übrigens auch der erste war, der in den Präparaten von Mundsoor des Kindes kolbige Anschwellungen am Ende der Fäden beschrieb und als Fruchtträger deutete. Er ging in der Weise vor, daß er die Soormassen in die Backenalveolartasche einschob oder während des Schlafes vorsichtig einen Soorklumpen in die Mundhöhle brachte. Bei drei gesunden Kindern mit normaler Mundschleimhaut, die in der ersten bis achten Lebenswoche standen, hatte er keinen Erfolg zu verzeichnen; ebenso verlief die Infektion bei einem dreimonatigen, an Darmkatarrh leidenden Kinde negativ. Von zehn Kindern im Alter von drei bis acht Tagen erkrankten vier an Soor, doch blieb die Affektion bei allen leicht. Epstein ist der Meinung, daß die positiven Ergebnisse nicht viel beweisen, da ja die Kinder auch spontan erkrankt sein könnten. Auch die Regellosigkeit des Auftretens der Erscheinungen bei den Infizierten spreche in diesem Sinne, denn eines der Kinder zeigte die ersten Symptome schon nach zehn Stunden, zwei andere am zweiten Tage und das vierte nach vier Tagen. Die negativ verlaufenen Impfungen betrafen gesunde Kinder mit normaler Mundschleimhaut, während die vier positiven zur Zeit der Infektion Rötung der Mucosa und Schwellung der Zungenpapillen ohne sonstige Krankheitserscheinungen darboten und auch in ihrem Gewichtsverlauf nicht normal waren. Könnte man sicher behaupten, daß der Soor nur durch die künstliche Infektion entstanden sei, so dürfte man annehmen, daß diese nicht bei jedem Kinde hafte und nur unter bestimmten für die Pilzentwicklung günstigen Bedingungen erfolge, weiter, daß sie bei Kindern jenseits des ersten Lebensmonates viel seltener, hingegen in

den ersten Lebenstagen häufig sind, und daß endlich in der ersten Lebenszeit katarrhalische Affektionen der Mundschleimhaut für die Mycose einen günstigen Boden abgeben, Dinge, die ja auch mit der klinischen Erfahrung stimmen.

Schließlich sind hier noch die Mitteilungen von Engel (1888) zu erwähnen, der sich nur ganz allgemein dahin äußert, er habe Übertragungsversuche bei gesunden Neugeborenen gemacht, die nicht immer gelangen. Er ist der Meinung, daß nicht jeder Neugeborene eine zur weiteren Entwicklung der Soorsporen disponierte Mundschleimhaut besitze, ohne allerdings Beweise für diese Ansicht beizubringen.

## Seroreaktionen mit dem Soorpilz.

Auch dieses interessante Gebiet ist wenig bearbeitet. Roger (l. c.), der sich mit diesen Fragen beschäftigte, studierte zunächst das Wachstum des Soorpilzes im Serum normaler und gegen diesen immunisierter Tiere. In Normalserum erfolgte nach 24 Stunden üppiges Wachstum, im Serum vaccinierter Tiere war ein solches um diese Zeit noch kaum wahrnehmbar, und nur am Boden des Reagenzglases sah man ein spärliches Sediment mit deutlicher Neigung zu Agglutination. Auch in den folgenden Tagen blieb die Entwicklung im Vaccineserum stark zurück. Dabei war die Lebensfähigkeit so kultivierter Soorpilze derart geschädigt, daß sie bei nach vier bis fünf Tagen erfolgter Übertragung auf gewöhnliche Nährböden überhaupt nicht weiter wuchsen.

Mikroskopisch fand sich im Normalserum nach 24 Stunden die Entwicklung schöner mit Conidien gemischter Fäden, die frei lagen, doppelt konturiert erschienen und sich lebhaft färbten. In Kulturen aus dem Serum vaccinierter Tiere erschien das normal tingierte Protoplasma der Zellen von einer ungefärbten hyalinen, manchmal leicht streifigen Masse umsäumt, deren Dicke die der normalen Cuticula um das Fünf- bis Zehnfache übertraf. Die Conidien erschienen meist zu Gruppen und Häufchen angeordnet, die Fäden spärlich und gleichfalls von hyalinen Massen eingescheidet — also das typische Bild der Agglutination.

Mischte Roger eine 24 bis 48 Stunden alte Agarkultur von Soor mit Normalserum, so behielten die Zellen bei beliebig langer Berührung mit dem Serum ihr gewöhnliches Aussehen; wurde der gleiche Versuch mit Immunserum angesetzt, so begannen sich die Umhüllungsmembranen der Zellen nach zehn bis fünfzehn Minuten zu dehnen und nahmen ein hyalines Aussehen an. Sie wuchsen allmählich zu einer Breite, die die Norm um das Drei- bis Vierfache übertraf, und gleichzeitig stellte sich beginnende Agglutination ein. Die Erscheinungen glichen somit vollständig denen bei Kultur im Immunserum und waren von ihnen nur graduell verschieden.

Weitere Arbeit auf diesem Gebiete leistete Widal in Gemeinschaft mit Abrami, Joltrain, Brissaud und Weill (1910). Die beiden erst-

genannten Autoren hatten schon früher das Serum von an Sporotrichose leidenden Personen untersucht und gefunden, daß dasselbe sowohl agglutinierende als auch antikomplementäre Eigenschaften gegenüber dem Sporotrichum Beuermanni besitze, was von anderer Seite bestätigt wurde.

Die weiteren gemeinsamen Untersuchungen der fünf Forscher beschäftigten sich eingehender mit diesen Fragen. Zum Studium der Agglutination eignen sich nach ihren Erfahrungen nur die Conidien, die daher vom Mycel getrennt werden müssen, wofür eine sehr geistvolle Methode ausgedacht wurde. Dieses Verfahren gestattet die Augenblicksdiagnose der menschlichen Sporotricheenkrankheit und erlaubt je nach der Intensität des Ausfalles der Reaktion auch prognostische Schlüsse, speziell die Äußerung darüber, ob ein Rezidiv bevorsteht, der Prozeß bereits im Abklingen begriffen ist u. dgl. m.

Bemerkenswert ist es, daß auch an Soor leidende Kranke mit Sporotrichum positive Serumagglutination geben. Zwei an Mundrachensoor leidende Phthisiker agglutinierten Sporotrichum im Verhältnis 1:50 bis 1:100, Soor in dem von 1:10 bis 1:50. Gleiches gilt auch von der Komplementfixation, die in den fünf untersuchten Soorfällen gegenüber Sporotrichum positiv ausfiel.

Mittels dieser Methode konnten mehrere Soorfälle als solche agnosziert werden; interessanterweise ging in einem derselben die Reaktion dem Soorausbruch um 24 Stunden voraus, und waren die Autoren in der Lage, eine Reihe solcher Beobachtungen zu sammeln.

Zwischen Soor und Sporotrichum besteht nach ihren Ermittlungen die gleiche Ähnlichkeit der Serumreaktion wie zwischen Soor und Aktinomyces, und diese drei Mycosen bilden somit eine nosologische Gruppe, die sie von anderen Pilzaffektionen scharf scheidet.

Plaut (l. c.) erwähnt Noisette, nach dessen Angaben Immunsera diagnostisch verwertbar sind. Dieser Autor weist darauf hin, daß die Hefe nur durch jenes Serum agglutiniert wird, mit dem die Immunität erzeugt worden ist. Es gibt also nicht einen, sondern eine ganze Gruppe von Saccharomyces albicans (identisch mit Soor), die Varietäten umfaßt, wie dies ja auch von anderen Seiten behauptet wird.

Die praktische Seite dieser Untersuchungen liegt darin, daß es sich auf diesem Wege entscheiden läßt, ob ein Patient noch einen verborgenen Soorherd besitzt. Plaut beobachtete einen Typhuskranken, dessen Serum nie auf Soor reagierte, bis nach dem Auftreten einer Soorangina sowohl die Agglutination wie die Komplementreaktion positiv ausfiel.

Die betreffenden Untersuchungen stehen noch im Beginne, und ist vielleicht von ihrer weiteren Ausgestaltung manches praktische Resultat zu erwarten.

Die auf Grund derselben angestellten Versuche über immunisierende Behandlung wollen wir am Schlusse des der Therapie gewidmeten Kapitels kurz erörtern.

## Therapie der Soorkrankheit.

Berg (l. c.) war der Meinung, daß es durch stärkere Alkalisierung oder Säuerung der Mundhöhle möglich sein könnte, die Haftung des Soorpilzes zu verhindern, hat jedoch hierüber keine ausgedehnteren Versuche angestellt. Er probierte in vitro, Soorschorfe durch verschiedene Mittel zu beeinflussen und fand dabei, daß eine konzentrierte Lösung von Borax, Soda, Alaun, und Sublimat, die etwa zu $^1/_{20}$ mit einer Soorschorfe enthaltenden Zuckerlösung gemischt wurde, dem Wachstum hinderlich sei. Zusatz von $^1/_{20}$ einer Lösung von 8 Gran Argentum nitricum in einer Unze Wasser zu einer Rohrzuckerlösung mit Soorschorfen hemmte die Entwicklung vollständig.

Seiner Ansicht nach soll die Therapie bei einfachem nur lokalem Soor eine bloß örtliche sein, da unter solchen Verhältnissen allgemeine Maßnahmen überflüssig, ja evtl. sogar schädlich sind. Treten digestive Störungen hinzu, so müssen auch diese behandelt werden. Er empfiehlt gegen dieselben kohlensaueren Kalk und kohlensaueres Natron, Magnesia usta, Lapides cancrorum, Borax u. dgl. m. Wenn Erscheinungen vorhanden sind, die auf das Verschlucken größerer Soormengen deuten, so gibt er Ipecacuanha oder Brechweistein, bei Opstipation Ricinusöl, bei Atonie des Darmes Rheum, bei Torpor und exzessiver Schleimbildung Jalappa, bei grünen Stühlen Kalomel in kleinen Dosen.

Zur lokalen Behandlung empfahlen Celsus, Galen u. a. Abreiben der Schorfe mit einem Pinsel oder Läppchen, Aretaeus riet zu einem groben Wollappen, der in Wasser, Milchserum, Dünnbier, Zuckerwasser, Fett und dgl. getaucht war. Interessant ist die bei Berg erwähnte Mitteilung von Forestus, daß ein altes Weib in Antwerpen die soorkranken Kinder mit Erfolg am Kopfe eines grünen Frosches saugen ließ. Sublimat haben zuerst Colombier und Eisenmann empfohlen; französische Autoren verwendeten den Liqueur Labarraque, Trousseau Argentum nitricum. Der Gebrauch des Borax stammt von einer englischen Dame aus der Mitte des 18. Jahrhunderts. In Deutschland wurde als Volksmittel das Auswaschen des Mundes mit Urin verwendet.

Berg rühmt die mechanische Behandlung mit basischen kohlensaueren Salzen und Borax. Die kaustischen Alkalien sind, besonders in Laienhänden, für die Mundschleimhaut zu gefährlich. Säuren wirken in geringer Konzentration eher wachstumfördernd, eine Beobachtung, die die Bakteriologie später vollinhaltlich bestätigt hat, besser sind Alkalien am Platze, die nicht nur das Wachstum des Pilzes hemmen, sondern auch die Epithelien erweichen und so die Abstoßung der Schorfe fördern. Berg zieht das Kali dem Natron vor und verordnet Subcarbonas natricus und Borax in verschiedenen Konzentrationen.

Nach Wegschaffung der Schorfe muß die Schleimhaut behandelt werden, um sie zu kräftigen und ein Rezidiv zu verhüten. Dazu eignen sich einhüllende und ölige Mittel, vegetabilische und mineralische Adstringenzien, Säuren, Sublimat, Argentum nitricum usw. Zucker als

Vehikel ist zu vermeiden. Die Alkalien sowie verdünnte Lösungen von Schwefelsäure und Argentum nitricum wirken beim Verschlucken auch günstig auf die komplizierenden gastrischen Störungen.

Schmitt (l. c.) fand besonders Cuprum sulfuricum und Argentum nitricum als Pinselflüssigkeiten wirksam. Zur Paralysierung der exzessiven Säureproduktion empfiehlt er Kali carbonicum, Magnesia, Natron und Borax.

Kluge (l. c.) rät, etwas Borpulver unmittelbar vor dem Anlegen des Kindes auf die Brustwarzen zu streuen oder mit einigen Tropfen Milch vermischt aufzustreichen.

Bohn (l. c.) verwendet mit Vorliebe kohlensaueres Kali oder Natron in schwacher Lösung, noch besser Natrium biboracicum, doch nicht in Rosenhonig, sondern in Wasser im Verhältnis von 1:9 bis 10. Auch Zincum sulfuricum, Cuprum sulfuricum, Sublimat und Argentum nitricum fand er wirksam. In schweren Fällen rät er zur Lapisbehandlung, wobei Lösungen von 0,1 bis 2,0 auf 50 Wasser zur Verwendung kommen sollen. Vor Applikation der Mittel gründliche Beseitigung der Soormassen. Bei Verdacht auf Soor des Oesophagus mit Stenose gibt er Brechmittel.

Epstein (l. c.) sah von dem vielgerühmten Chlorkali keinen Erfolg, während er mit 10proz. Boraxlösung recht zufrieden war.

Tordeus (l. c.) nennt von pilzzerstörenden Mitteln das Sublimat, das in der Weise angewendet werden soll, daß man die vorher trockengetupfte Schleimhaut drei- bis viermal täglich mit einem in Liqueur van Swieten getauchten Wattebausch pinselt: mitunter verdünnt er das Mittel zur Hälfte mit Spiritus Menthae. Er erklärt dasselbe übrigens für nicht ungefährlich. Cuprum sulfuricum und Zincum sulfuricum haben sich ihm nur als Adstringenzien nach Befreiung der Mucosa von den Pilzen zur Behandlung des restierenden Katarrhs bewährt. Von älteren Autoren zitiert er außer Trousseau, der 10proz. Lapislösungen benützte, Natalis Guillot, der die Beläge mit dem Lapisstift betupfte. Borax verwendet Tordeus in 3- bis 5proz. Lösung in Wasser oder Glycerin. Sein Lieblingsmittel ist Natrium benzoicum, das er in der Weise benützt, daß er einen damit befeuchteten Lappen um den Zeigefinger wickelt und die Mucosa abreibt, was mehrmals täglich geschehen soll, während in der Zwischenzeit mit einer Lösung von 3 bis 5 Gramm auf 30 Wasser gepinselt wird.

Die sauere Reaktion der Mundschleimhaut sucht er durch Kalkwasser oder Vichywasser abzustumpfen; gegen den restierenden Mundkatarrh benützt er schwache Lösungen von Zincum sulfuricum oder Argentum nitricum (0,1 auf 30). Vom Chlorkali hat auch er keine Erfolge gesehen.

Soltmann (l. c.) empfiehlt die mechanische Beseitigung der Auflagerungen und nachherige Pinselung mit 5proz. Borsäure; Chlorkali steht im Effekt gegen 5- bis 10proz. Borlösungen zurück. Gute Wirkung beobachtete er von Liquor Natrii chlorati, sowie mit einer Verbindung

von Tannin mit Borax: Acidi tannici 2,0, Boracis 2,0, Aetheris sulfurici 20,0 als Pinselwasser.

Kehrer (l. c.) meint, man müsse mit Zerstörungsmitteln behandeln, da Hemmungmittel nicht genügen; doch dürfen die betreffenden Medikamente die Mundschleimhaut nicht zu stark schädigen und auch den Digestionstrakt nicht reizen, sowie endlich keine giftigen Eigenschaften besitzen. Borax und Chlorkali kommen daher, da es sich um bloße Hemmungsmittel handelt, überhaupt nicht in Betracht. Auch von der vielgerühmten mehrmals täglichen Pinselung der Mundschleimhaut mit Weißwein sah er keinen Erfolg. Er empfiehlt Lapis, Sublimat, Eisenvitriol, Eisenchlorid, Alaun u. dgl. m.

Ich (l. c.) habe seinerzeit neben der im Vordergrunde stehenden Therapie der dyspeptischen Erscheinungen, die meiner Ansicht nach das Übel an der Wurzel packt, die mechanische Beseitigung der Beläge mit einem in Sublimatlösung (1:5000) getauchten Pinsel, ferner 5proz. Borwasser und 1- bis 2proz. Papayotinlösung empfohlen.

Plaut (1887) fand von 91 geprüften Mitteln nur acht fähig, den Soor zu vernichten. Borax und die verschiedenen Säuren wirkten bloß hemmend, und in gleicher Weise wohl auch die beliebten Honig- und Zuckerzusätze zu den Pinselflüssigkeiten. Am meisten rät er zu Sublimat (1:1000), das 1 bis 2mal täglich angewendet werden soll, um dann die das Mycelwachstum hemmenden Mittel, wie Borax u. dgl. nachzusenden.

Taube (1892) hat ein recht originelles Behandlungsverfahren angegeben, das sich ihm stets bewährt haben soll. Er pinselte den vorderen Teil der Zunge und die Backentaschen mittels eines kleinen Haarpinsels mit 10proz. Pyoktaninlösung und fand, daß durchschnittlich eine Pinselung genügte, um den Soor zu beseitigen. Plaut konnte in so behandelten Fällen konstatieren, daß die nach der Pinselung am harten Gaumen zurückgebliebenen Soorreste nicht mehr entwicklungsfähig waren, trotzdem in seinen Reagenzglasversuchen Soor in 10proz. Pyoktaninlösung wuchs.

Grosz (l. c.) lobt einmal tägliche Pinselung mit 3proz. Argentum nitricum vorwiegend als Verhütungsmittel.

Guidi (l. c.) empfiehlt prophylaktisch tägliche Waschung der kindlichen Mundhöhle und der mütterlichen Brustwarzen. Lokal behandelt er mit 3proz. Borlösung und 3proz. Salicylalkohol und verwendet zur Reinigung der Zungenoberfläche einen eigenen Spatel. Von sonstigen Mitteln haben sich ihm auch 1 Proz. Salicylsäure, 10 Proz. (?) Kali hypermanganicum und 4 Proz. Salzsäure, in Wasser und Glycerin zu gleichen Teilen gelöst, bewährt. Bei tiefer herabreichendem Soor wird ein Nélatonkatheter mit der betreffenden Flüssigkeit gefüllt und in den Oesophagus eingeführt. In solchen Fällen benützt er 2proz. Resorcinlösung, von der 25 bis 30 ccm genügen. Bei intensivem Soor der Speiseröhre läßt er dieser Waschung eine Magenspülung folgen. Bei Soor des Larynx rät er zu Inhalationen alkalischer Flüssigkeiten, bei vorhandener Stenose zur Intubation. (!)

Originell ist die von Cohendy (1899) mitgeteilte Therapie, die auf der Hutinelschen Klinik geübt wird. Sie besteht in zweimal täglicher Spülung des Magens mit Vichywasser ohne sonstige lokale Behandlung. Es soll schon nach zwei Tagen eine auffallende Besserung eintreten, der in gutartigen Fällen nach einem weiteren Tage Heilung folgt; gleichzeitig schwinden Intertrigo und Diarrhöe; in schweren Fällen dauert die Heilung 6 Tage. Die Vorzüge der Methode bestehen darin, daß das durch die gastrointestinale Affektion angesäuerte Blut wieder alkalisch wird, sowie weiter darin, daß die Salzsäureproduktion angeregt wird, die Kontraktion des Magens eine Beförderung erfährt, pathologische Produkte zur Ausscheidung gelangen und endlich das saure Milieu durch das Vichywasser neutralisiert wird. Über die Technik des Verfahrens machen Hutinel und Nobécourt (l. c.) nähere Angaben. Die Spülung erfolgt nach denselben entweder mit reinem Vichywasser oder mit 0,5 proz. Sodalösung zweimal täglich in der Menge von 100 bis 150 ccm. Ist die Spülung schwierig, so kann sie durch Mundwaschungen mit den gleichen Flüssigkeiten ersetzt werden. Die sonstigen lokalen Behandlungsmethoden fanden die beiden Autoren viel weniger wirksam.

Escherich (l. c.) empfahl den sog. Borsäureschnuller, der aus einem Bausch steriler Watte besteht, der mit etwa 0,2 Gramm Borsäure und etwas Saccharin bestreut und dann in ein aus Seide oder feinem Battist bestehendes Säckchen eingeschlagen wird. Nach 24 Stunden, in besonderen Fällen schon früher, wird der Schnuller gewechselt. Bei gesunden gut saugenden Kindern ließ sich oft schon nach 24 Stunden Schwund des Soor konstatieren; bei sehr intensivem Soor kann man zuerst mechanisch reinigen und dann den Schnuller geben. Da die Borsäure den Pilz nur in der Entwicklung hemmt, muß man nach Schwund der Beläge den Schnuller noch einige Tage anwenden, bis die Heilung der Mundschleimhaut so weit fortgeschritten ist, daß diese aus eigener Kraft mit dem Pilz fertig wird. Auch die begleitende Dyspepsie wird durch die Steigerung der Sekretion der Verdauungssäfte günstig beeinflußt.

Pineau (1898) rät zum Gebrauch der Alkalien für die lokale Therapie. Er nimmt eine Mischung gleicher Teile von Honig und Bornatrium. In sehr obstinaten Fällen sah er oft guten Erfolg von der internen Darreichung einer konzentrierten Lösung von Natrium carbonicum in Wasser (zweistündlich ein Kinderlöffel). Bei vermutetem Übergang auf den Oesophagus gibt er Vichywasser rein oder mit Milch gemischt als Getränk oder Sodalösung.

Concetti (l. c.) zitiert Marantonio, der sich von der Wertlosigkeit der Alkalien überzeugen konnte (in diese Gruppe rechnet er Kalkwasser, Borax, benzoesaueres, doppeltkohlensaueres, schwefelsaueres und chlorsaueres Kali, die Ammonsalze, Cuprum und Zincum sulfuricum, Zinkchlorid, Acidum tannicum, Acidum boricum, Resorcin, Creolin, Aseptol, Wasserstoffsuperoxyd usw.). Wenig Effekt hatten salicylsaueres

Natron, Essigsäure und neutrales Kupferacetat. Energisch wirksam waren 0,25 bis 1 Proz. Salicylsäure, 1 Proz. Argentum nitricum, 1 Proz. Euphorin in gleichen Teilen Wasser und Alkohol gelöst, Sublimat (1:1250), 5 Proz. Karbolsäure und 1 Proz. Lysol.

Concetti selbst verwendet mit Vorliebe Argentum nitricum in der Konzentration von 1:20 bis 30 und fügt zu je 100 ccm der Lösung 20 ccm Glycerin. An einem mit dieser Flüssigkeit befeuchteten Pinsel läßt man das Kind saugen und beobachtet bei zwei- bis dreimal täglicher Anwendung meist nach 48 Stunden Heilung. Um Rezidive zu vermeiden wird in den nächsten Tagen noch einmal pro die gepinselt.

Comby lobt von den lokalen Mitteln das Sublimat (1 pro Mille), Eisenchlorid, Saccharin (1:60 nach einer Empfehlung von Fourrier), Wasserstoffsuperoxyd, Kali hypermanganicum (1:250) 2 proz. Lapislösung, 10 proz. Natrium benzoicum u. a. m.

Moro (l. c.) rät, alle groben mechanischen Eingriffe zu vermeiden und lobt den Borsäureschnuller.

Ich habe schon oben erwähnt, daß es auch an Immunisierungsversuchen und einer darauf basierten immunisierenden Therapie nicht gefehlt hat und möchte zum Schlusse die bezüglichen Bestrebungen kurz erwähnen.

Charrin (l. c.) äußert sich dahin, daß die Toxizität der löslichen Produkte des Soorpilzes sehr gering sei, so daß es großer Mengen, 30 bis 40 ccm pro Kilo Tier, bedürfe, um pathogene Effekte zu erzeugen, während schützende sich überhaupt nicht erreichen lassen. In seinen gemeinsam mit Ostrowsky (l. c.) durchgeführten Untersuchungen sagt er, es sei ihnen gelungen, durch sukzessive Injektion eines lebenden aber sehr abgeschwächten Virus Tiere zu immunisieren, wobei sich der intravenöse Weg als besser erwiesen habe als der subcutane. Das Serum so behandelter Tiere bot dem Pilz schlechte Wachstumsbedingungen und zeigte auch sonst alle Erscheinungen der Immunsera.

Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Roger (l. c.), der Kaninchen gegen die intravenösen Injektionseffekte von Soorkulturen, also die dadurch erzeugte Mycose, vaccinierte, indem er sie mit auf intravenösem Wege beigebrachten langsam gesteigerten Gaben vorbehandelte. Die Tiere kamen dadurch so weit, daß sie die doppelte Dosis letalis vertrugen.

Concetti (l. c.) erwähnt Versuche seines Schülers Casagrandi, der mit Filtraten von Bouillonkulturen arbeitete und dabei zu negativen Ergebnissen kam. Er selbst ging in der Weise vor, daß er drei Agarkulturen gleicher Provenienz, die 48 Stunden im Brutschrank gestanden hatten, nahm, in jede derselben einige sterile Seidenfäden und etwas Bouillon brachte und nach 45 Minuten das Ganze gut durchschüttelte. Sechs dieser Fäden wurden in 4 ccm Bouillon emulgiert und mit dieser Emulsion sofort Meerschweinchen subcutan oder intraperi-

toneal infiziert, die als Kontrollen dienten und innerhalb von 20 bis 24 Stunden unter den typischen Erscheinungen der Soorinfektion eingingen. Die restlichen Fäden wurden in sterilen Flaschen aufgehängt, auf deren Boden sich Ätzkalistückchen befanden, und die bei Lichtabschluß und einer Temperatur von 20 Grad gehalten wurden. Die Emulsionierung dieser Fäden erfolgte nach 7 resp. 15 Tagen. Die Soorzellen erwiesen sich bei mikroskopischer Untersuchung als leicht geschrumpft, gaben aber schöne Kulturen, waren somit in ihrer Lebenskraft nicht geschädigt. Von diesen Emulsionen erhielten 12 Meerschweinchen kleine Dosen subcutan oder intraperitoneal, und wurden diese Injektionen alle 2 bis drei Tage mit steigenden Gaben wiederholt; die Tiere nahmen dabei etwas an Gewicht ab. Nach einigen Wochen erhielten sie die gewöhnliche Dosis letalis und gingen sämtlich innerhalb von 5 bis 16 Tagen unter den gleichen Erscheinungen wie die Kontrollen nur etwas früher als diese ein.

Bessere Ergebnisse lieferten die an Kaninchen durchgeführten Versuche; nach Injektion einer Bouillonemulsion von Seidenfäden, die mit Soor getränkt waren, in die Ohrvene verendeten die Tiere unter den gewöhnlichen Erscheinungen der miliaren Oidiomyoose nach 48 Stunden. Die präventiv mit abgeschwächten Kulturen in steigender Dosis geimpften Tiere überstanden jedoch eine die Dosis letalis stark überschreitende Gabe. Die Differenz im Ausfalle der beiden Versuchsreihen erklärt Concetti durch die verschiedenen Infektionswege und hält den intravenösen für den sichereren.

Es läßt sich also eine gewisse Immunität erzeugen; wie lange dieselbe anhält, ist nicht sicher zu sagen. Weder Filtrate von Bouillonkulturen noch die bei der Zentrifugierung gewonnene Schichte OS eignen sich dazu, und Concetti legte sich die Frage vor, ob nicht in der Schichte OR die immunisierende Substanz, nach Analogie der Kochschen Tuberkelbazillenversuche, vorhanden sei. Allerdings mußte erst die durch OR ausgeübte lokale Reizung ausgeschaltet werden, was durch besonders sorgsame Verreibung und Verwendung kleinster stark verdünnter Dosen geschah; der intravenöse Weg wurde wegen Emboliegefahr vermieden.

Bei diesen Versuchen gelang es niemals, Kaninchen, die OR intravenös erhalten hatten, länger als einige Stunden am Leben zu erhalten; hingegen vertrugen die Tiere subcutane Injektion kleinster stark verdünnter Dosen ohne die geringsten Erscheinungen, und nur auf diese Weise vermochte man bei langsamem Vorgehen bis zu 2 ccm zu injizieren, welche Gabe bei nicht vorbehandelten Tieren den Tod unter lokalen und allgemeinen Erscheinungen hervorrief. Zwei Kaninchen, die 2 ccm OR vertrugen, bekamen dann noch 2 ccm virulente Soorkultur, die Kontrolltiere in 2 bis 5 Tagen tötete, in die Ohrvene, ebenso später noch vier weitere Kaninchen. Alle diese Tiere überlebten und zeigten außer leichter Abmagerung keinerlei Krankheitserscheinungen.

Plaut (l. c.) bezeichnet sowohl die Filtrate von Soorkulturen als auch durch Hitze abgeschwächte, sterilisierte und filtrierte Kulturen als zur Immunisierung ungeeignet und hält überhaupt nicht viel von solchen Bestrebungen, zumal ja in der menschlichen Pathologie, speziell der der Säuglinge, das einmalige Überstehen des Soors durchaus nicht vor nochmaliger Erkrankung schützt, sondern im Gegenteil ein Rezidivieren des Prozesses sehr häufig beobachtet wird.

Auch ohne diese Einschränkungen wäre das bisherige Ergebnis der einschlägigen Versuche ein so mangelhaftes, daß an eine praktische Verwertung desselben beim Menschen überhaupt nicht gedacht werden kann, und sind diese Experimente hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt worden.

# IV. Über die Diphtherieschutzimpfung nach v. Behring.

Von

**P. Rohmer-Marburg.**

---

Literaturverzeichnis.

**A. Allgemeines.**

v. Behring, Einführung in die Lehre von der Bekämpfung der Infektionskrankheiten. 1912.
— Gesammelte Abhandlungen. Neue Folge. 1915.
Kleinschmidt, Brauer's Beiträge zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung 2, 1914.
Löwenstein, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 15. 1914.

**B. Zur Römerschen Intracutanmethode und der Schickschen Intracutanreaktion.**

Bessau und Schwenke, Monatsschr. f. Kinderheilk. Orig. 13. 1914/16.
Bundesen, Journ. Amer. med. Assoc. IV. 1915. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 14.
v. Groer und Kassowitz, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk. Wien. 1913.
Harriehausen und Wirth, Zeitschr. f. Kinderheilk. 7. 1913.
Lewin, Zentralbl. f. Bakteriol. 67. 1913.
Michiels, Arch. de méd. des enf. 16. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 14.
— J. und Schick, Zeitschr. f. Kinderheilk. Orig. 5. 1913. S. 255.
— — Ebenda. S. 349.
Kassowitz und v. Groer, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk. Wien. 1913.
— und Schick, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 2. S. 305.
Park, Zingher und Serot, Arch. of Pediatrics. VII. 1914 und Journ. Amer. Med. Assoc., IX. 1914. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 14.
Römer, P. H., Zeitschr. f. Immunitätsforschung. Orig. 3. 1909.
— und Th. Sames, Ebenda.
Schick, Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 504.
— und Magyar, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk. Münster. 1912.
— und Kraus-Levaditi, Handb. der Technik u. Methodik d. Immunitäts-Forschung 1911, 1. Erg.-Bd.

**C. Spontaner Antitoxingehalt des Blutes beim Gesunden.**

Abel, Deutsche med. Wochenschr. 1894.
Blumenau, Jahrb. f. Kinderheilk. 74. 1911.
Escherich, Wiener klin. Wochenschr. 1894.
— und Klemensiewicz, Zentralbl. f. Bakteriol. 13. 1893.
Fischl und v. Wunschheim, Prager med. Wochenschr. 1895.
Hahn, B., Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1366.

**Hahn**, B., Fortschritte d. Med. 31. Jahrg. 1913.
**Karasawa** und **Schick**, Jahrb. f. Kinderheilk. 72. 1910.
**Kayser**, Zeitschr. f. klin. Med., 56.
**Kleinschmidt**, Ebenda. 78. 1913.
— Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 27.
**Kolmer** und **Moshage**, Amer. Journ. Dis. Child. V. 1915. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 14. 1914/16.
**Loos**, Jahrb. f. Kinderheilk., 42.
**Orlowski**, Deutsche med. Wochenschr. 1895.
**Otto**, Ebenda. 1914. S. 542.
**Schick**, B., Münchner med. Wochenschr. 1913. S. 2608.
— und **Karasawa**, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk. Königsberg 1910.
**Schütz**, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 40.
v. **Szontagh**, Arch. f. Kinderheilk. 58. 1912.
**Wassermann**, Zeitschr. f. Hyg. 19. 1895.

### D. Arbeiten über die Behringsche Schutzimpfung.

**Bauer**, J., Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 12.
v. **Behring**, Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 20.
— Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 19.
— Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1913.
— Ebenda. 1914.
**Hagemann**, Berliner klin. Wochenschr. 1914.
**Hahn**, B., Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1913.
— Ebenda. 1914.
— und **Sommer**, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 1.
**Hornemann**, Therap. Monatshefte. XI. 1913.
**Kissling**, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 51.
**Kleinschmidt** und **Viereck**, Ebenda. Nr. 41.
**Matthes**, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden. 1913.
**Rohmer**, P., Berliner klin. Wochenschr. 1914. Nr. 20.
— Jahrb. f. Kinderheilk. 84. 1916.
**Schattenfroh**, Wiener klin. Wochenschr. 1913. S. 1536.
**Schreiber**, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 20.
— Med. Reform. 1914. Nr. 19.
— Therap. d. Gegenw. 1914.
**Zangemeister** und **Viereck**, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 41.

---

Seit November 1912 waren an einzelnen Kliniken und Krankenanstalten Untersuchungen im Gange, um unter persönlicher Leitung Behrings sein neues Diphtherieschutzmittel beim Menschen zu erproben. Dieselben waren bei Kriegsausbruch zu einem vorläufigen Abschluß gekommen und in einer Reihe von Veröffentlichungen Behrings und seiner Mitarbeiter niedergelegt. Auf Grund dieses Tatsachenmaterials, das die Ungefährlichkeit und Brauchbarkeit der Methode bewiesen und zugleich bereits eine bestimmte Technik in der Anwendung desselben festgelegt hatte, hielt sich Behring für berechtigt, kurz vor seinem Tode das Schutzmittel zur allgemeinen Verwendung freizugeben. Da bis jetzt nur wenige Mitarbeiter Behrings die Möglichkeit hatten, sich über die Wirkung desselben ein eigenes Urteil zu bilden und das-

selbe gelegentlich zu Schutzimpfungen zu verwenden, so sollen die bisher gesammelten Erfahrungen im folgenden kurz zusammengefaßt werden, um weiteren Forschungen auf breiterer Basis als Unterlage zu dienen.

## I.

Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie gehört bekanntlich zu den schwierigsten Problemen dadurch, daß das Diphtherietoxin schon in geringsten Mengen lokale Nekrosen erzeugt. Um eine immunisierende Wirkung zu erreichen, gingen daher, seitdem Ehrlich und Behring die genauere Erforschung der Zusammensetzung des Toxins angebahnt hatten, die Bestrebungen der Forscher zunächst dahin, durch die verschiedenartigsten physikalischen und chemischen Agenzien eine Abschwächung der Giftigkeit des Toxins unter Erhaltung seiner antitoxinbildenden Fähigkeit zu erzielen. Diese Versuche blieben ohne Erfolg. Dagegen war es Behring und Wernicke schon kurz nach der Entdeckung des Diphtherieserums bekannt, daß man eine aktive Immunisierung gegen Diphtherie erreichen konnte durch Injektion eines Gemisches von Diphtherietoxin mit Antitoxin. Wir erklären uns heute diese Wirkung auf Grund der allgemein anerkannten Anschauung, daß die Verbindung zwischen Toxin und Antitoxin reversibel ist und sowohl in vitro durch geringfügige Eingriffe, z. B. durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure (Morgenroth), als auch in vivo wieder gelöst werden kann; man nimmt an, daß dieselbe im Körper durch Abbau des Antitoxins langsam gelöst wird und die hierbei freiwerdenden kleinsten Toxinmengen als Antigene wirken. Diese Methode wurde im Laufe der Jahre von einer großen Zahl von Forschern mit wechselndem Erfolge erprobt; eine geschichtliche Zusammenstellung der Arbeiten findet sich bei Löwenstein. Letztgenannter Autor veröffentlichte 1914 unabhängig von Behring erfolgreiche tierexperimentelle Immunisierungsversuche mit derselben, deren interessante Ergebnisse hier kurz vorweggenommen werden sollen. Abweichend von Behring verwandte Löwenstein überneutralisierte Toxin-Antitoxingemische. Die Tiere erreichen ihren höchsten Immunitätsgrad nach 40 bis 50 Tagen. Um eine Immunität gegen eine 10fach tödliche Dosis zu erzeugen, waren 40 neutralisierte tödliche Dosen Toxin nötig. Erhöhung der Dosis oder mehrfache Gaben beschleunigten den Eintritt der Immunität nur um wenige Tage, dagegen ließ sich dieselbe steigern bis zu einem Schutz gegen 200 tödliche Dosen. L. ist ein Gegner der unterneutralisierten Toxin-Antitoxingemische; das überschüssige Toxin kann nach ihm auch bei jeglichem Fehlen unmittelbarer Vergiftungserscheinungen unberechenbare schädigende Spätfolgen, namentlich Paralysen und Kachexien hervorrufen; zudem erreicht man damit keine größere Schutzwirkung, und auch die Zahl der Versager ist die gleiche. Dagegen gibt er selbst an, daß mit unterneutralisierten Gemischen die Wirkung früher eintritt. Vor allem aber gelingt es bei Tieren, die überneutralisierte T.A.-Gemische erhalten haben, durch nachträgliche Injektion von kleinsten Mengen reinen Toxins den Antitoxingehalt außerordentlich hoch an-

steigen zu lassen und eine Immunität gegen 1000 tödliche Dosen zu erzielen.

Im Gegensatz hierzu enthält das Behringsche Schutzmittel einen Giftüberschuß, und zwar richtet sich nach der Größe dieses Überschusses die Stärke der einzelnen Operationsnummern, derart, daß das schwächste Präparat (M.M. I bzw. T.A. VIII) im Meerschweinchenversuch keinen krankmachenden Giftüberschuß mehr erkennen läßt. Die Einstellung der einzelnen für den Menschen bestimmten Operationsnummern erfolgte in der Weise, daß zunächst im Tierexperiment der Nachweis erbracht wurde, daß das Präparat keine paralysierende Toxinquote besitzt. Weiterhin wurde die toxische Wirkung auf das Meerschweinchen genau festgelegt und der antitoxinbildende Effekt am Pferde möglichst zuverlässig bestimmt. Erst dann erfolgte die Einstellung auf den Menschen. Die Immunisierungsversuche mit dem Mittel wurden im Jahre 1912 im Behringschen Institut von Römer und Viereck aufgenommen, und es gelang, Meerschweinchen, Hunde, Schafe und Pferde auf diese Weise erfolgreich zu immunisieren. Von größter Bedeutung für die Übertragung dieser Versuche auf den Menschen war nun der Umstand, daß die einzelnen Tierarten auf das Gemisch ganz verschieden reagierten. Es stellte sich nämlich heraus, daß die Einstellung von Gift und Gegengift in der Weise, daß eine Gifteinheit durch eine Antitoxineinheit im Meerschweinchenversuch glatt neutralisiert wird, nur für diese Tierart gilt, daß hingegen das gleiche, für das Meerschweinchen glatt neutralisierte Toxin-Antitoxingemisch für andere Tiergattungen mehr oder weniger giftig war. Behring selbst prüfte diese Verhältnisse im Laufe der Zeit an allen ihm zugänglichen Tierarten durch und fand z. B., daß bei einer Affenart (Makaken) eine Mischung von 20 bis 40 Antitoxineinheiten auf eine Gifteinheit, 2—3 mal hintereinander appliziert, noch eine subakute tödliche Diphtherievergiftung hervorrief. Um eine auch für den Affen ungiftige Mischung zu erzielen, mußte ein Verhältnis von 80 bis 100 A.E. auf 1 G.E. gewählt werden. Es bedurfte somit äußerst vorsichtig tastender Versuche, um die Empfänglichkeit des Menschen gegenüber einem für Meerschweinchen neutralen Gemisch von Antitoxin und Toxin festzustellen. Es hat sich dabei herausgestellt, daß der Mensch hierfür bedeutend weniger empfindlich ist, als z. B. der Affe, und es ließ sich auf Grund von Tierversuchen die Reaktion des Menschen auf die einzelnen Operationsnummern mit ihrem verschieden starken Giftüberschuß im voraus ziemlich genau bestimmen.

Das Ziel der Immunisierung ist die Produktion von arteigenem Antitoxin. Der Annahme einer Schutzwirkung liegt die Tatsache zugrunde, daß ein gewisser Gehalt des Blutes an Antitoxin, wie er durch die präventive Heilseruminjektion erreicht wird, genügt, um für die Dauer der Anwesenheit des Antitoxins im Blute das so behandelte Individuum gegen Diphtherieerkrankung zu schützen. Bekanntlich hält dieser Schutz nur etwa drei Wochen vor, und zwar gleichgültig, welche Mengen von Antitoxin eingespritzt wurden. Dasselbe wird im Körper

rasch zerstört, so daß nach Ablauf von drei Wochen keine Spuren mehr davon im Blute nachweisbar sind. Dieser Vorgang ist dadurch zu erklären, daß das Antitoxin an einen Eiweißkörper gebunden ist, und daß das einverleibte heterogene Pferdeeiweiß rasch einen fermentativen Abbau unter anaphylaktisierenden und präzipitierenden Prozessen erleidet. Hingegen hält sich das durch aktive Immunisierung gebildete autogene Antitoxin im Körper viel länger. Dies läßt sich sowohl im Tierexperiment, als auch am Menschen leicht nachweisen. So hatten z. B. immunisierte Pferde noch nach fünf Jahren Antitoxin im Blut. Ferner hatte Behring schon 1898 bei einer Reihe von Tierarten, wie Pferd, Rind und Ziege, gefunden, daß hinsichtlich des Antitoxinschwundes das durch aktive Immunisierung erzeugte autogene und das passiv injizierte, von der gleichen Tierart gewonnene homogene Antitoxin sich gleich verhielten. Nachdem die aktive Immunisierung auch beim Menschen gelungen war, ließen sich die gleichen Verhältnisse auch hier feststellen. Es wurde dabei gefunden, daß der Gehalt an arteigenem Antitoxin zunächst ziemlich rasch sinkt, um sich dann längere Zeit annähernd auf der gleichen Höhe zu halten, bzw. langsam abzunehmen. So wurde in dem bekannten, von Matthes mitgeteilten Falle K., einem 13jährigen Mädchen, durch aktive Immunisierung am 8. I. 13 ein Antitoxingehalt von 175fach (175 J.E. pro ccm Serum) erreicht; am 13. I. 13 war derselbe auf 20fach gesunken und Ende März 1913 auf 8fach. Behring berechnete, daß bei dem Mädchen etwa 2 Jahre vergehen würden, bis der A.T.-Gehalt bei $^1/_{100}$fach, also an der Grenze der Schutzwirkung angelangt sein würde. Von diesem Mädchen wurden auf der Höhe der Antitoxinbildung 2 ccm Serum (= 350 J.E.) einem Säugling von 54 Tagen, dessen vorheriger A.T.-Gehalt gleich null war, eingespritzt. $1^1/_2$ Tage nach der Einspritzung war der A.T.-Gehalt $^1/_5$fach. Es ist dies der erste und einzige mit homogenem menschlichen Antitoxin passiv immunisierte Fall; es ließ sich an ihm zeigen, daß auch beim Menschen das autogene und das passiv injizierte homogene Antitoxin sich gleich verhalten. Was übrigens den Schwund des autogenen Antitoxins betrifft, so erfolgt derselbe nicht durch proteolytischen Abbau wie beim heterogenen A.T., sondern hauptsächlich durch Ausscheidung (Harn, Milch usw.) Dieselbe soll nach Behring rascher vor sich gehen bei Eiweißausscheidung durch die Nieren. Der chemische Abbau ist unter gewöhnlichen Verhältnissen geringfügig, kann aber bedeutend stärker werden und einen erheblich rascheren Schwund des Antitoxins zur Folge haben bei pathologischem Eiweißzerfall, namentlich bei fieberhaften Prozessen.

Die genaue Auswertung der Schutzimpfung beim Menschen hatte die Möglichkeit zur Voraussetzung, im Blute kleine Antitoxinmengen zu bestimmen. Die hierzu geeignetste Methode war von Paul H. Römer kurz vorher aufgegeben worden und wurde bei allen auf die Behringsche Schutzimpfung bezüglichen Arbeiten angewandt. Ihr Prinzip ist folgendes: Römer fand, daß im Gegensatz zu der bisher üblichen subcutanen Prüfungsmethode, durch die höchstens noch $^1/_{15}$ der töd-

lichen Minimaldosis des Diphtherietoxins nachweisbar war, bei intracutaner Injektion des Giftes noch $^1/_{500}$ der tödlichen Minimaldosis eine lokale Reaktion hervorrief. Er wies ferner nach, daß der die Reaktion verursachende Bestandteil des Bouillonkulturfiltrats derjenige Toxinbestandteil ist, der bei subcutaner Injektion in geeigneten Mengen den akuten Diphtherieherztod erzeugt. Auf dieser Grundlage arbeitete er seine Methode aus, indem er diejenige Antitoxinmenge zu bestimmen suchte, die eine gegebene Giftmenge soweit neutralisiert, daß die Mischung bei intracutaner Applikation eben noch eine Andeutung einer lokalen Reaktion hervorruft. Die praktische Ausführung der Methode gestaltet sich folgendermaßen: Das Marburger Behringwerk liefert ein Diphtherietestgift, dessen Neutralisierungsverhältnis durch Antitoxin für verschiedene Verdünnungsgrade ausgewertet und auf dem Etikett vermerkt ist. Trotz der großen Konstanz des hierzu verwandten Giftes (D.G. VII) verändern sich nämlich diese Werte im Laufe der Zeit. Vor allem aber ist hervorzuheben, daß das angegebene Neutralisierungsverhältnis nur für ganz bestimmte Verdünnungen des Giftes gilt, die in der Gebrauchsanweisung vermerkt sind. Wenn z. B. 0,05 ccm des 8fach verdünnten Testgiftes $\left(\frac{\text{T.L.}}{8}\right)$ durch $^1/_{2000}$ Antitoxineinheiten (A.E.) eben neutralisiert werden, so ist zur Neutralisierung von 0,05 ccm unverdünnter T.L. nicht etwa die 8mal größere Menge Antitoxin, wie man erwarten möchte, sondern die 20mal größere erforderlich, — und das gleiche gilt auch für stärkere Verdünnungen des Testgiftes. Es ist somit durchaus erforderlich, daß an den in den Gebrauchsanweisungen angegebenen Verdünnungen unverrückt festgehalten wird, während das zu prüfende Serum in entsprechend abgestuften Verdünnungen zugesetzt wird. Hiernach gestaltet sich dann die praktische Vornahme der Prüfung einfach: Man benützt gesunde, bisher zu keinen anderen Versuchen verwandte Meerschweinchen mittleren Gewichtes. Am Abend vorher wird die Brust- und Bauchhaut kurz geschoren, dann eine mäßig dicke Schicht Calciumhydrosulfid mit einem Pinsel aufgetragen und nach 2 bis 3 Minuten mit warmem Wasser wieder abgewaschen. Die auf diese Weise depilierte Haut wird mit etwas Vaseline eingefettet, um die Entstehung von Ekzemen zu vermeiden.*) Das auf seinen Antitoxingehalt zu prüfende Blut wird vorerst durch einstündiges Erhitzen auf 58° inaktiviert. Das Testgift und das zu prüfende Serum werden mit 0,85proz. Kochsalzlösung so verdünnt, daß die gewünschten Toxin- und Antitoxinmengen in 0,05 ccm enthalten sind, von jeder Verdünnung gleiche Mengen (1 ccm) gemischt, das Gemisch 1 Stunde in den Brutschrank bei 37° gehalten und davon 0,1 ccm intracutan injiziert. Die Kontrolle des Impfeffektes findet nach 24, 2mal 24, 3mal 24, 4mal 24 und 7mal 24 Stunden statt. Es können auf diese Weise an jedem Tiere 6 Injektionen vorgenommen, also 6 verschiedene Serum-

*) Anm.: Statt des Calciumhydrosulfids empfiehlt Otto das für den menschlichen Gebrauch bestimmte Enthaarungsmittel „Rasito".

verdünnungen austitriert werden. Diejenige Verdünnung, nach der nach Schwinden der in den ersten Tagen auftretenden Rötung und Infiltration eben noch eine Spur Nekrose bzw. eine Schuppung (*s*) bestehen bleibt, stellt den gesuchten Grenzwert (*Ln*) dar, d. h., in ihr ist diejenige Menge Antitoxin enthalten, die erforderlich ist, um den gleichen Rauminhalt der zur Prüfung verwandten Toxinverdünnung zu neutralisieren. Die Resultate der Prüfung sind nur dann genau, wenn man von vornherein solche Mischungsverhältnisse wählt, die um den Nekrosegrenzwert herumliegen. Namentlich würde bei einem zu starken Antitoxinüberschuß die Gefahr bestehen, daß Antitoxin ins Blut übertritt und das in den andern Injektionsstellen enthaltene Toxin neutralisiert, wodurch die Genauigkeit beeinträchtigt würde. Um den Vorgang zu veranschaulichen, sei das Schema eines solchen Prüfungsprotokolles (nach Kleinschmidt) wiedergegeben; hierbei bedeutet:

r. = schwache, R. = starke } Rötung; i. = kleines, I. = großes } Infiltrat; q. = kleine, Q. = große } Quaddel
n. = kleine, N. = große } Nekrose; S. = Schuppung

| Serum vom 11. II. geprüft auf | | $^1/_{100}$ | $^1/_{20}$ | $^1/_{10}$ | $^1/_5$ | 1 A.E. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| injiziert am | 12. II. | | | | | |
| Resultat „ | 13. II. . . . . . . . | r.i. | r.i. | r.i. | R.I. | R.I. |
| „ „ | 14. II. . . . . . . . | 0 | 0 | r.i. | R.I. | n. |
| „ „ | 15. II. . . . . . . . | 0 | 0 | Schuppung | n. | N. |
| „ „ | 16. II. . . . . . . . | 0 | 0 | Spur | n. | N. |
| „ „ | 17. II. . . . . . . . | 0 | 0 | Spur | n. | N. |

also Ergebnis: $^1/_{10}$ A.E.

Durch die Römersche Intracutanmethode — deren Zuverlässigkeit auch von anderer Seite (Lewin) bestätigt wurde, ist somit die Möglichkeit geschaffen, mit geringen Mengen Serum und ohne Tierverlust selbst kleine Antitoxinmengen genau zu bestimmen und diese Bestimmungen ohne Nachteil für den Patienten so oft hintereinander auszuführen, daß die Zunahme des Antitoxinspiegels im Blut unter der Einwirkung der Schutzimpfung und die Art des späteren Antitoxinschwundes bequem verfolgt und auf diese Weise für die Beurteilung der immunisierenden Wirkung derselben eine sichere Basis geschaffen werden konnte.

Neben der Römerschen Methode hat in den letzten Jahren die Schicksche Intracutanreaktion eine gewisse Bedeutung erlangt für den Nachweis von Antitoxin beim Menschen; sie sei daher ebenfalls hier kurz besprochen. Sie beruht auf dem Prinzip, daß die intracutane Injektion von 0,1 ccm einer Toxinmenge, die gleich $^1/_{50}$ der einfach letalen Dosis für 250 g M.S. ist, eine leichte Lokalreaktion setzt, die eine gewisse Ähnlichkeit mit einer positiven Pirquetschen Tuberkulinreaktion hat. Die positive Schicksche Reaktion wird aufgehoben durch die Gegenwart von Antitoxin im Blut. Schick hat seine Methode mit einer Reihe von Mitarbeitern ausgearbeitet und zunächst durch den

Vergleich ihres positiven oder negativen Ausfalls mit dem nach Römer bestimmten Antitoxingehalt des Blutes ihre Zuverlässigkeit zu beweisen gesucht. Darnach verlief bei Injektion von 1 : 1000 eines bestimmten Toxins bei 40 Kindern, die Schick zusammen mit Löwenstein und Michiels untersuchte, die Reaktion positiv, wenn der A.T.-Gehalt kleiner als 0,0155 I.E., also praktisch kein Diphtherieschutz vorhanden war; bei negativem Ausfall bestand höherer A.T.-Gehalt. Die Fälle waren alle eindeutig (Michiels und Schick). Durch Auswertung höherer Toxindosen an 6 Fällen mit bekanntem A.T.-Gehalt ließ sich auch eine grob quantitative Schätzung eines über dem Grenzwert von $^1/_{100}$fach liegenden A.T.-Titers ermöglichen (Michiels und Schick). Die einfache und elegante Methode, die der Pirquetschen Tuberkulinreaktion nachgebildet ist und für viele Untersuchungen, namentlich am Krankenbett, den Tierversuch überflüssig macht, wurde auch im Ausland beifällig aufgenommen. Michiels, ein Mitarbeiter Schicks, bestätigt in einer weiteren eigenen Arbeit deren Zuverlässigkeit durch Versuche an Masern- und Diphtheriekranken, denen Heilserum eingespritzt worden war. Park, Zingher und Serot sehen in ihr eine bequeme und verläßliche Methode für die Feststellung des jeweiligen A.T.-Gehaltes des Blutes und des Studiums der damit zusammenhängenden Fragen, ebenso Bundesen, der mittels derselben in 800 Fällen das Vorkommen des A.T.-Gehaltes im Blute, die Dauer der Immunität usw. prüfte. Leider sind jedoch von verschiedenen Seiten gegen die Methode Einwände erhoben worden. Behring selbst kam aus tierexperimentellen Gründen zu der Ansicht, daß bei der Methode allerhand Unregelmäßigkeiten vorkommen können. Vor allem aber unterzogen Bessau und Schwenke dieselbe einer genauen Nachprüfung, die zu dem Ergebnis führte, daß die lokale Diphtheriebouillonreaktion sich aus zwei Komponenten zusammensetzt: einer echten Toxinreaktion, die durch Antitoxin völlig aufhebbar ist, und einer durch A.T. nicht aufhebbaren und durch Kochen nicht zerstörbaren Komponente, wahrscheinlich Endotoxin. Mithin ist der positive Ausfall nicht beweisend für das Fehlen von A.T. im Blut*). Übrigens machen auch Kassowitz und v. Groer auf Unstimmigkeiten bei der Anwendung der Reaktion aufmerksam, und Schick selbst gibt später an, daß nur der negative Ausfall der Reaktion, von gewissen Ausnahmefällen abgesehen, beweiskräftig sei (für das Vorhandensein von Schutzkörpern), der positive dagegen unsicher, da auch unspezifische Reaktionen vorkämen.

## II.

Wie aus dem oben Gesagten bereits hervorgeht, beruht die Grundlage des Behringschen Immunisierungsverfahrens auf der Annahme, daß ein bestimmter Antitoxingehalt des Blutes gegen den Ausbruch

*) Anm.: Dagegen ist das Meerschweinchen nach den Versuchen von Bessau und Schwenke nur für das Toxin, nicht für die koktostabile „Endotoxin“-Komponente empfänglich, — ein in mehrfacher Hinsicht interessanter Befund!

einer Diphtherieerkrankung schützt. Behring stützt sich hierbei in erster Linie auf den unbestrittenen Erfolg der prophylaktischen Heilserumbehandlung, und zwar gewährt nach ihm bereits ein A.T.-Gehalt von $^1/_{20}$—$^1/_{00}$fach unter normalen Verhältnissen einen hinreichenden Schutz gegen Erkrankung. Die unter solchen Bedingungen auftretenden Infektionen verlaufen lokal abortiv, ohne allgemeine Intoxikationserscheinungen. Auf Grund seiner bei Tieren und Menschen gewonnenen Erfahrungen berechnet Behring ferner, daß es bei einem Gehalt an homogenem Antitoxin von $^1/_5$fach unter gewöhnlichen Umständen ein Jahr dauert, bis derselbe auf $^1/_{20}$—$^1/_{100}$fach gesunken ist. Bereits bei einem A.T.-Titer von $^1/_5$fach glaubte er somit, einen Impfschutz von 1 Jahr garantieren zu können. Es ist dabei allerdings möglich, daß durch eine hochvirulente Infektion dieser Impfschutz durchbrochen wird, ferner ist erwiesen, daß unter bestimmten Umständen, namentlich durch interkurrente fieberhafte Erkrankungen, ein beschleunigter Abbau auch des homogenen Antitoxins erfolgen kann.

Liegen nun noch anderweitige Beweise dafür vor, daß die Immunität gegen Diphtherie mit einem bestimmten Antitoxingehalt des Blutes parallel geht — daß also Individuen mit positivem A.T.-Befund nicht erkranken, auch wenn sie mit Diphtheriebazillen infiziert sind auch daß umgekehrt bei solchen, bei denen die Krankheit ausbricht, A.T. im Blute fehlt? Es wird zweckmäßig sein, auch die hierüber vorliegenden Erfahrungen kurz zusammenzustellen.

Der erste, welcher Diphtherieantitoxin im Blute nachwies, war Escherich; er fand dasselbe bei Diphtherierekonvaleszenten, während es bei gesunden Kontrollpersonen fehlte. Bei einem Kind, bei dem 14 Tage vor seiner Diphtherieerkrankung kein Schutzkörpergehalt vorhanden war, wurde 17 Tage nach der Erkrankung eine Schutzwirkung deutlich nachgewiesen. Wenn man danach annehmen mochte, daß in dem normalerweise A.T.-freien Organismus durch das Überstehen von Diphtherie A.T. gebildet wird, so zeigte es sich bald, daß Escherichs Fälle Zufallsbefunde waren, deren Verallgemeinerung unzulässig ist. Die Verhältnisse liegen komplizierter. Schon Wassermann konnte zeigen, daß auch ohne voraufgegangene manifeste Diphtherieerkrankung eine starke Schutzwirkung im Blute vorhanden sein kann, ebenso von älteren Autoren Abel, Lors und Orlowski. Fischl und v. Wunschheim bestätigten den Befund für Neugeborene. Auch äußert Wassermann bereits die Ansicht, daß das Fehlen von Antitoxin zur Erkrankung disponiert, das Vorhandensein desselben gegen eine solche schützt. Kassowitz und v. Groer fanden den A.T.-Gehalt des Neugeborenen gleich dem der Mutter (84 Proz. positive Fälle)*). Nach Karasawa und Schick waren von 11 Neugeborenen sämtliche positiv (niedrigster Wert: 0,05fach; höchster: zwischen 0,75fach und 1,5fach). Von 8 Säuglingen von $1^1/_2$ und 8 Monaten hatte nur ein einziger acht Monate alter einen A.T.-Ge-

*) Ähnliche Beobachtungen wurden schon vorher von Schütz, Kayser u. a. veröffentlicht.

halt von 0,075fach; alle anderen waren negativ. Unter 24 Kindern zwischen 2 und 15 Jahren fanden sich 11 ohne A.T. (< 0,015fach); bei den anderen 13 betrugen die Werte 3mal 0,05fach, 4mal 0,23fach, 3mal 0,45fach, 1mal 0,75 bis 1,5fach, 2mal > 3fach. Von 13 Soldaten (22 bis 23 Jahre) waren 4 negativ; bei den andern schwankte der gefundene A.T.-Wert zwischen 0,05fach und > 0,6fach. Die Untersuchungen wurden nach der Römerschen Methode ausgeführt. — Eine Zusammenstellung der von Schick und seinen Mitarbeitern mittelst seiner Intracutanmethode vorgenommenen Untersuchungen ergab folgendes Resultat:

| | Gesamtzahl | positiv | negativ | Proz. der negativen reagierenden Fälle |
|---|---|---|---|---|
| Neugeborene . . . . . . | 291 | 16 | 275 | 93 Proz. |
| 1. Lebensjahr . . . . . | 42 | 18 | 24 | 57 " |
| 2. bis 5. Lebensjahr . . . | 150 | 95 | 55 | 37 " |
| 5. bis 15. Lebensjahr . . | 264 | 131 | 133 | 50 " |

Hahn erhielt mit der Römerschen Methode folgende Zusammenstellung (wobei ein Antitoxingehalt unter $^1/_{100}$fach = 0 gesetzt wurde):

| Alter in Jahren | A.T. + | A.T. – | Prozentsatz der positiven Fälle |
|---|---|---|---|
| 2—10 | 7 | 5 | 69 Proz. |
| 11—20 | 8 | 9 | 50 " |
| 21—30 | 9 | 5 | 46 " |
| 31—40 | 5 | 1 | 83 " |
| 41—65 | 2 | 8 | 20 " |

Auch Behring macht darauf aufmerksam, daß, während bei Neugeborenen und Erwachsenen in 60 bis 80 Proz. der Fälle Antitoxin gefunden wird, dies in dem besonders diphtheriegefährdeten Alter weniger häufig der Fall ist. Nach Kleinschmidt hat über die Hälfte der über 5 Jahre alten in die Klinik aufgenommenen Kinder Antitoxin; nach Bauer die Erwachsenen immer, die älteren Kinder meistens, die älteren Säuglinge oft! Nach Szontagh gaben von 448 Kindern 171 (28 Proz.) eine positive, 277 (62 Proz.) eine negative Cutanreaktion. Von amerikanischen Autoren haben Levinson und Blat Versuche mit der Schickschen Methode angestellt und gefunden, daß positive Reaktionen im 1. Lebensjahr selten sind, und daß im allgemeinen 45 bis 70 Proz. der Kinder positiv reagieren. Kolmer und Moshage fanden bei etwa 50 Proz. der von ihnen untersuchten Kinder eine positive Schicksche Reaktion; die negativreagierenden seien immun gegen Diphtherie.

Welches ist nun der Ursprung des scheinbar regellos und ohne Zusammenhang mit diphtherischer Erkrankung auftretenden Antitoxins? Nach der Auffassung von Karasawa und Schick handelt es sich in den Fällen, in denen keine Diphtherieinfektion voraufgegangen ist, nicht notwendigerweise um eine spezifische A.T.-Bildung, sondern um eine Alterserscheinung oder um den Ausfluß einer gewissen individuellen Eigentümlichkeit. Gegen diese Auffassung wendet sich Hahn, nach

dem die Schicksche Ansicht nur dadurch zu erklären ist, daß letzterer nur bis zum 30. Lebensjahr untersucht hätte, während er selbst fand, daß im späteren Lebensalter die A.T.-Produktion wieder abnimmt. Nach Hahn ist die A.T.-Bildung spezifisch und wird hervorgerufen durch latente Diphtheriebacilleninfektionen. Die 2 Fälle über 41 Jahre, bei denen er einen höheren A.T.-Gehalt gefunden hatte, waren Personen, die mit Diphtheriekranken in innige Berührung gekommen waren, während 8 weitere Personen aus der gleichen Lebensperiode keinen A.T.-Gehalt aufwiesen. Die geringe A.T.-Produktion im höheren Alter erklärt sich durch die Atrophie der lymphatischen Rachenorgane, die das Haftenbleiben der Bacillen weniger begünstigt als in früheren Jahren. Dieser von Behring herrührenden Ansicht, daß das Auftreten des Antitoxins im Blute an die spezifische Einwirkung der Diphtheriebacillen gebunden sei, neigt man heute allgemein zu. Kleinschmidt erhärtete sie dadurch, daß er unter 18 bacillenfreien Säuglingen bei 16 das Blut frei von A.T. fand, unter 16 bacillentragenden Säuglingen hingegen in 10 Fällen ziemlich beträchtliche A.T.-Mengen von 0,05 bis 2,5fach, während gelegentliche positive Befunde bei nicht bacillentragenden älteren Säuglingen nur geringe Werte (0,01 bis 0,15fach) ergaben. Bei einzelnen Bacillenträgern wurde im Laufe der Beobachtung eine Zunahme des Blutantitoxins festgestellt, eine wichtige Beobachtung, die beweist, daß bei Bacillenträgern tatsächlich eine latente Infektion besteht, die eine Antikörperbildung auslöst. Gleichsinnige Befunde liegen auch von mehreren Autoren vor. So von Blumenau, der bei dem ärztlichen und Pflegepersonal der Diphtherieabteilung hohe A.T.-Werte fand. Ferner von Otto, dessen Untersuchungsergebnisse sich in folgender Tabelle zusammenfassen lassen.

| | $^1/_{100}$ fach | $^1/_{100}$ fach bis $^1/_{20}$ fach | 45 fach bis 1 fach |
|---|---|---|---|
| 1. Personal der Diphtherieabteilung des Rud. Virchow-Krankenhauses (Ärzte, Schwestern und Unterpersonal): | | | |
| a) die länger als $^1/_2$ Jahr dort tätig waren | 2 | 5 | 7 |
| b) die noch kein $^1/_2$ Jahr dort tätig waren | 4 | 6 | 8 |
| 2. Gesunde Erwachsene . . . . . . . . . . . | 3 | 9 | 1 |
| 3. Gesunde Bacillenträger (Soldaten) . . . . . | 0 | 2 | 3 |
| 4. Dauerausscheider nach Diphtherie (Kinder) . | 0 | 4 | 4 |

Kißling, der 27 Fälle untersuchte, berichtet, daß Ärzte, Schwestern und Pfleger, die längere Zeit mit Diphtheriekranken in Berührung waren, fast alle einen A.T.-Gehalt von $^1/_{10}$ bis 4fach hatten, ohne Diphtherie überstanden zu haben, und zwar war der A.T.-Gehalt beim Personal, das naturgemäß mit den Kranken in nähere Berührung tritt als der Arzt, höher als bei letzterem. Für die antitoxinproduzierende Wirkung dieser leichten Infektionen spricht auch, daß häufig bei schweren diphtherischen Erkrankungen überhaupt kein Antitoxin gebildet wird, während nach leichten Erkrankungen hohe A.T.-Werte gefunden werden (Hahn).

Auch Otto gibt an, daß Bacillenträger und genesene Dauerausscheider einen wesentlich höheren A.T.-Gehalt haben als Diphtherierekonvaleszenten. So hatten von 5 Kranken bei der Entlassung 1 einen A.T.-Gehalt von $< {}^1/_{100}$fach, 2 einen solchen von $^1/_{100}$fach, 1 von $^1/_{50}$ bis $^1/_{20}$fach, 1 von $^1/_{10}$ bis 1fach.

| | Bei der ersten Untersuchung | Nach 3 Wochen | Nach $2^1/_2$ Monaten |
|---|---|---|---|
| Bei Rekonvaleszenten fand sich | $< {}^1/_{100}$fach . . . | — | $^1/_2$fach |
| | $^1/_{100}$fach . . . | — | $^1/_{10}$fach |
| | $^1/_{100}$fach . . . | $^1/_{50}$fach | $^1/_{100}$fach |
| Bei 4 Bacillenträgern | $^1/_{50}$fach . . . | $^1/_{50}$fach | — |
| | $^1/_{10}$fach . . . | $^1/_{50}$fach | — |
| | 1fach . . . | 3fach | — |
| | 2fach . . . | 6fach | — |

Dagegen erkrankte von seinen 6 Schwestern, deren Blutuntersuchung $^1/_{100}$fach ergeben hatte, die eine während der Beobachtungszeit an Diphtherie, während eine zweite die Krankheit eben überstanden hatte. — Alle diese Befunde sprechen dafür, daß ein A.T.-Gehalt im Blute außerordentlich häufig angetroffen wird, und zwar die höchsten Werte bei Personen, die dauernd Infektionen mit Diphtheriebacillen ausgesetzt sind und wahrscheinlich eine Anzahl larvierter Infektionen durchmachen (Ansteigen des A.T.-Gehalts während der Beobachtungszeit!).

Dafür, daß klinische Diphtherie nur bei fehlendem A.T.-Gehalt auftritt, spricht, außer der oben erwähnten Beobachtung Escherichs, die Mitteilung von Karasawa und Schick, die bei 29 diphtheriekranken Kindern am 2. bis 4. Krankheitstag kein Antitoxin im Blut nachweisen konnten; dagegen war bei 3 der untersuchten Kinder nach der Injektion von 1000 I.E. reichlich Antitoxin im Blute nachweisbar. Die Schutzkörperbildung nach diphtherischen Erkrankungen unterliegt Schwankungen, deren Ursache vorläufig im Dunkel liegt. In einem Fall von Karasawa und Schick (postdiphtherische Lähmung,) war der A.T.-Gehalt in der fünften Woche 0,1 bis 0,2fach. Hahn fand in manchen Fällen noch 5 Jahre nachher Antitoxin im Blute, während es in anderen bereits nach fünf Monaten verschwunden war. Eine ungewöhnlich starke A.T.-Bildung bei einem älteren Säugling mit Hautdiphtherie (bis 10fach) wird von Kleinschmidt beschrieben. Im allgemeinen scheint aber, im Gegensatz zu der lebhaften Schutzkörperbildung bei latent verlaufenden Infektionen, nach klinischer Diphtherie eine solche nicht so intensiv und vielleicht überhaupt nicht regelmäßig stattzufinden, womit die klinische Erfahrung von der Häufigkeit wiederholter Erkrankungen sehr wohl in Einklang stände.

## III.

Wenden wir uns nun zu der Schutzimpfung selbst! Nach Bekanntgabe des Schutzmittels unterzog sich eine Reihe von Autoren der Aufgabe, für den Menschen die bequemste und sicherste Applikationsart

und Dosierung desselben festzustellen. Es handelte sich bei diesen ersten Versuchen zunächst um die Frage, ob beim Menschen überhaupt eine Antitoxinbildung zu erreichen war. Die endonasale und rectale Anwendung (Hahn), ebenso die percutane (Kleinschmidt) erwiesen sich als wirkungslos. Das Nächstliegende war, das Mittel subcutan zu geben, und so wurde es auch zunächst angewandt. Zangemeister begann bei schwangeren Frauen mit niedrigen Dosen, spritzte subcutan und verdoppelte die Dosis täglich bis zur Reaktion. Bei Neugeborenen verfuhr er derart, daß jedem Kind nur eine subcutane Einspritzung gemacht wurde, wobei er ebenfalls mit der Dosis von Kind zu Kind stieg, bis bei der 500fachen Menge der Ausgangsdosis eine mäßige Reaktion eintrat. Hahn begann bei seinen ersten Immunisierungen ebenfalls mit der subcutanen Injektion niedriger Dosen, die er in 2—3tägigen Intervallen unter Steigerung der Dosis wiederholte. War er auf diese Weise gezwungen, größere Mengen einzuverleiben, so spritzte er diese intramuskulär ein. In einer 2. Serie von 21 Fällen verabfolgte er nur 2 Injektionen mit einem Intervall von 2 bis 6 Tagen; die meisten gab er subcutan, nur wenige intramuskulär. In einer 3. Serie von 9 Fällen, in der er sich das Ziel setzte, durch häufige Injektionen einen möglichst hohen Antikörpergehalt zu erzielen, verabfolgte er in 2 Fällen 4, in 7 Fällen 6 bis 7 Injektionen im Verlaufe von 9 bis 12 bzw. 18 bis 28 Tagen. Die Applikationsart war subcutan, bei größeren Mengen intramuskulär. Die intracutane Einspritzung verwarf man zunächst als zu schmerzhaft, wenn das Mittel in stärkerer Konzentration gegeben wird. Und das ist unvermeidlich, weil man nur eine geringe Flüssigkeitsmenge (0,1 bis 0,2 ccm) intrakutan einspritzen kann. Außerdem glaubte man auf Grund von Tierversuchen, daß die krankmachende Wirkung des Mittels bei stärkerer Konzentration größer, die immunisierende aber kleiner ist, als wenn man dieselbe Dosis in verdünntem Zustande gibt (Viereck). Im Gegensatz hierzu wurde im weiteren Verlauf der Versuche die intracutane Applikation immer mehr bevorzugt. Sie bietet den Vorteil eines deutlich erkennbaren Lokaleffekts, so daß die Wirkung des Mittels im einzelnen Falle viel präziser beurteilt werden kann. Außerdem besteht nach Behring die Möglichkeit, daß intracutan giftempfindlichere Elemente getroffen werden als subcutan, wobei er in erster Linie an die nervösen Endapparate dachte. Die meisten Autoren haben somit zuerst subcutan, später intracutan injiziert, und die letztere Technik hat sich so allmählich zu einer zuerst von Hahn angegebenen feststehenden Methode herausgebildet, die weiter unten genauer geschildert werden wird und für die zukünftigen Schutzimpfungen zunächst maßgebend sein soll.

Die Technik der Injektion ist ähnlich derjenigen, die von Schick für seine Intracutanmethode angegeben worden ist und wird von Kleinschmidt und Viereck folgendermaßen beschrieben: „Wir gebrauchten ebenso wie Römer bei seiner intracutanen Diphtherieantitoxinbestimmung eine mit Zwanzigstel-Einteilung versehene, 1 ccm fassende Glasstempelspritze (Marke Lieberg) oder Rekordspritze, armiert mit einer feinen, aber widerstandsfähigen Kanüle. Zur Einspritzung wird zwischen Daumen

und Zeigefinger eine kleine Hautfalte erhoben und die Kanüle in paralleler Richtung zur Oberfläche möglichst dicht unter diese eingeführt. Die ovale Öffnung der Kanüle hält man zweckmäßigerweise dem Auge zugekehrt, um zu erkennen, wann die Kanülenöffnung eben unter der Hautoberfläche verschwunden ist; hierauf schiebt man die Kanüle noch 1 bis 2 mm weiter, um dann langsam die Flüssigkeit zu injizieren. Nach dem Herausziehen der Kanüle muß man die Einspritzungsstelle mit Daumen und Zeigefinger komprimieren, um das Herausfließen eines Teiles der Flüssigkeit zu verhindern. Wenn die Flüssigkeit in die Haut gelangt, entsteht eine vollständig blasse Quadel, die nur langsam verschwindet. Die Injektion in die Haut ist mit einem gewissen Schmerz verbunden; sie ließ sich jedoch bei älteren Kindern gewöhnlich ausführen, ohne daß eine Träne floß". Bei der intracutanen Methode wird somit zweckmäßigerweise die zu injizierende Menge auf 0,1 bis höchstens 0,2 beschränkt; stärkere Dosierung wird anstatt durch größere Quantitäten durch geringere Verdünnung des Mittels bzw. durch die Verwendung von Operationsnummern mit stärkerem Giftüberschuß erzielt. Da, wie wir noch sehen werden, die individuelle Empfindlichkeit gegenüber dem Antitoxingemisch recht verschieden ist, so bietet sich in dem durch die intracutane Einverleibung hervorgerufenen Lokaleffekt ein bequemes Mittel, um die Stärke der Reaktion zu beurteilen. Der Injektionsort war zunächst der Rücken in der Gegend zwischen den beiden Schulterblättern. Später wurde namentlich von Kleinschmidt und Viereck sowie von Hagemann die Haut an der Beugeseite des Unterarmes etwa 2 bis 3 Querfinger unterhalb der Ellenbeuge empfohlen. Die Haut ist an dieser Stelle besonders zart und pigmentarm; die Einspritzung läßt sich sehr bequem vornehmen; ferner läßt sich die Beteiligung der regionären Cubital- und Axillardrüsen besonders leicht feststellen. Eine besondere Schmerzhaftigkeit der an dieser Stelle auftretenden Reaktionen, derentwegen Kißling die Rückenhaut bevorzugt, wurde von den übrigen Autoren nicht beobachtet.

Bei der intracutanen Injektionsmethode unterscheiden nun Kleinschmidt und Viereck 4 Reaktionsgrade: Die Reaktion I. Grades ist gekennzeichnet durch eine Rötung und Infiltration von 1 bis 2 cm Durchmesser (r.i.); sie geht in 1 bis 2 Tagen zurück und hinterläßt nur eine noch länger bestehenbleibende Verfärbung. Bei der Reaktion II. Grades beträgt der Durchmesser der Rötung und Infiltration mehr als 2 cm (R.I.); sie kann einen solchen von 6 bis 9 cm erreichen, ist spontan oder auf Druck schmerzhaft und bleibt entsprechend der stärkeren Reaktion länger bestehen. Tritt außer diesen lokalen Erscheinungen auch eine entzündliche Schwellung der regionären Lymphdrüsen (Ldr.) hinzu, so bezeichnen sie dies als Reaktion III. Grades, beim Hinzutreten von Fieber und sonstigen allgemeinen Krankheitserscheinungen, wie Kopfschmerz, Mattigkeit, Appetitlosigkeit usw., als eine solche IV. Grades. Die Temperatursteigerungen haben eine Ähnlichkeit mit mäßig starken Tuberkulinreaktionen; sie treten innerhalb der ersten 24 Stunden auf, erreichen gewöhnlich ihren Höchstpunkt zwischen 38° und 39° und fallen bis zum

nächsten Tage wieder zur Norm ab. In seltenen Fällen ist, namentlich zu Anfang, Fieber bis 40° beobachtet worden; eine ernstliche Gesundheitsschädigung irgendwelcher Art ist jedoch in keinem einzigen Falle eingetreten. — Hahn und Sommer schlagen folgende Einteilung vor: Reaktionsgrad 0 bezeichnet die kleinsten Rötungen und Infiltrationen, die sie nicht als spezifisch ansehen, und die nach ihnen hier und da durch kleine Sekundärinfektionen verursacht sein können. Reaktionsgrad I = Rötung und Infiltration von 0,5 bis 1,5 cm Durchmesser (klein R, klein I). Reaktionsgrad II = Rötung und Infiltration von 1,0 bis 2,5 cm Durchmesser (mittel R, mittel I). Rein lokale Reaktionen über diesen Durchmesser hinaus bezeichnen sie als Reaktionsgrad III (groß R, groß I). Ein bei stärkeren Reaktionen nicht selten auftretender rosa Hof um die stärkere Innenrötung herum wurde dabei nicht mitgemessen, während derselbe z. B. von Hagemann, der im übrigen dem Kleinschmidt-Viereckschen Schema folgt, mit bei der Messung berücksichtigt wurde. Schwellungen der Nackendrüsen wurden selten beobachtet; es wurde aber auch nicht regelmäßig darauf geachtet; Temperaturmessungen konnten nicht vorgenommen werden. Die übrigen Autoren haben sich im allgemeinen der Einteilung von Kleinschmidt und Viereck angeschlossen. Nach den Untersuchungen von Rohmer ist es in der Tat richtig, die Grenze zwischen dem I. und II. Reaktionsgrad so zu legen, wie es Kleinschmidt und Viereck getan haben, weil die Reaktionen II. Grades die besten Vorbedingungen für die Antitoxinproduktion zu bieten scheinen und es deshalb empfehlenswert ist, die Dosis des Schutzmittels so lange zu steigern, bis eine solche Reaktion erreicht ist. Es wird später noch einmal hierauf zurückzukommen sein. Dagegen empfiehlt der genannte Autor, die Reaktionen III. und IV. Grades zu einem einzigen Reaktionsgrad (III. Grad) zusammenzufassen, weil ihm vielfache Erfahrungen bewiesen, daß beide an der oberen Grenze der Reaktionen II. Grades gleichzeitig aufzutreten beginnen und bei dem gleichen Individuum und der gleichen Dosis für einander eintreten können in der Weise, daß z. B. das eine Mal Temperatursteigerung, bei der Wiederholung der gleich starken Injektion Lymphdrüsenschwellung eintritt oder umgekehrt.

Was das Präparat selbst betrifft, so hat Behring eine Reihe von Mischungen von Toxin und Antitoxin prüfen lassen, die sich durch ihren verschieden großen Überschuß an Toxin voneinander unterschieden. Den Ausgangspunkt bildete das Präparat M.M. I, das im Meerschweinchenversuch so gut wie keine krankmachende Wirkung mehr erkennen ließ. Zu Beginn der Untersuchung haben die einzelnen Autoren mit verschiedenen Präparaten gearbeitet, so z. B. Zangemeister und Hahn mit M. I, das 15mal stärker war als das Präparat M.M. I, das u. a. von Kleinschmidt, Kißling und Bauer verwandt wurde. Die Toxizität der einzelnen Operationsnummern wurde von Behring im Tierexperiment ermittelt. Hagemann hat die Methodik ausgearbeitet, nach der diese tierexperimentell gewonnenen Angaben für den Menschen nachgeprüft und eventuell korrigiert wurden. Dieselbe bestand darin, daß bei Kindern in den einen Arm an der Beugeseite des Vorderarms der Ellenbeuge

0,1 cm des 4fach verdünnten Testpräparates M.M. I bzw. des gleichwertigen Präparats M.M. VIII intracutan injiziert wurde und an der gleichen Stelle des anderen Arms das zu prüfende Kontrollpräparat. Das Ergebnis der Impfung wurde nach 1, 2 und 5 Tagen, unter Umständen noch öfter verglichen. Vorbedingung war dabei eine sehr sorgfältige gleichmäßige Ausführung der Injektion mit einwandfreier Quaddelbildung. Hagemann untersuchte auf diese Weise 5 Präparate an 55 Patienten. Es stellte sich heraus, daß seine klinischen mit den tierexperimentell gewonnenen Ergebnissen in mehreren Fällen übereinstimmten; in anderen, in denen sich das Präparat als schwächer herausstellte, als angegeben worden war, zeigte oft die erneut vorgenommene tierexperimentelle Prüfung, daß inzwischen eine Abschwächung des Grades der Giftigkeit eingetreten war. So fand beispielsweise Hagemann die Präparate M.M. II und M. III 10mal, M.M. VIII ebenso stark wie M.M. I, d. h. die gleichen Werte, die auch im Tierexperiment festgestellt worden waren. Hingegen erwies sich M.M. VI 20 bis 40mal, M.M. VII $2^1/_2$mal stärker als M.M. I, während tierexperimentell das Verhältnis 100:10:1 gefunden worden war. Von den neueren Operationsnummern, die die Bezeichnung „T.A.“ (Toxin-Antitoxin) führen; ist T.A. VIII ebenso stark wie M.M. I, T.A. VII 4mal und T.A. VI 20 bis 40mal stärker. Für den ärztlichen Gebrauch sind die beiden letzten Präparate bestimmt worden. Dieselben sind durch Zusatz von 0,4 Proz. Carbolsäure steril gemacht und speziell auf ihre Unfähigkeit zur Erzeugung diphtherischer Lähmungen geprüft, wobei einschränkend bemerkt werden muß, daß letzteres nach Behrings eigenen Angaben für das Präparat T.A. VI „in bezug auf Meerschweinchen nicht mehr so unbedingt aufrecht erhalten“ werden kann.

## IV.

Bei der Prüfung des neuen Schutzmittels handelte es sich zunächst um die Entscheidung der Frage, ob mit demselben überhaupt beim Menschen eine Antitoxinproduktion zu erreichen war; ferner um die Ermittlung der Höhe der Dosis, der Zahl der Injektionen und des Reaktionsgrades, durch die eine genügende Schutzkörperbildung zu erzielen ist. Bei der Beurteilung der von den einzelnen Autoren angewandten Methode und ihrer Erfolge muß berücksichtigt werden, daß es sich bei den meisten um vorläufige, tastende Versuche handelte, die immer nur die Erreichung eines Teilzieles im Auge hatten, und daß sich eine richtige, konsequent durchgeführte Methodik erst allmählich herausbildete. So hatte sich Hahn zunächst die Aufgabe gestellt, zu ermitteln, ob beim Menschen eine Antitoxinbildung überhaupt stattfindet. Er begann in 4 Fällen mit subcutanen Injektionen von 0,25 $\frac{\text{M. I}}{80}$, stieg in 2 bis 3tägigen Intervallen, indem er zunächst subcutan, später intramuskulär injizierte, in 5 Injektionen bis 3,0 bzw. 5,0 $\frac{\text{M. I}}{80}$. Während er in einem dieser

Fälle 20 Tage nachher noch kein Antitoxin im Blut nachweisen konnte, fand er einige Tage später zwischen dem 26. und 39. Tag in allen 4 Fällen einen starken Antitoxingehalt, der 2 mal größer war als $^1/_2$ fach, 1 mal 1 fach, 1 mal $1\,^1/_2$ fach. In 5 weiteren Fällen begann er mit der gleichen Dosis, ging aber in 3 Injektionen 2 mal bis zur Höchstdosis von 1 ccm $\frac{\text{M. I}}{80}$, 2 mal bis zu einer solchen von 0,6 $\frac{\text{M. I}}{20}$, 1 mal bis zu 1 ccm $\frac{\text{M. I}}{20}$. Die Prüfung des Antitoxingehalts ergab: $^1/_2$ fach, $^1/_4$ fach, $^1/_4$ fach, $^3/_4$ fach. In einem letzten Falle, in dem in 4 Injektionen von 0,2 $\frac{\text{M. I}}{80}$ auf 0,6 $\frac{\text{M. I}}{40}$ gestiegen wurde und in dem eine sehr starke Reaktion auftrat, war der Antitoxingehalt nach 20 Tagen $= 0$, nach 22 Tagen $= {}^1/_{10}$ fach.

In einer weiteren Serie von 21 Fällen gab Hahn 2 Injektionen in einem Intervall von 2 bis 6 Tagen $\left(0{,}5\,\frac{\text{M. I}}{80} \text{ und } 2{,}0\,\frac{\text{M. I}}{40}\right)$. Stichproben am 20. Tag nach der Einspritzung waren negativ; nur in einem Falle war der Antitoxingehalt von $^1/_{100}$ fach $^1/_2$ fach gestiegen. Die Blutuntersuchung zwischen dem 24. und 40. Tag ergab dagegen in 17 Fällen eine Steigerung des Antitoxingehaltes und zwar 1 mal auf 0,0075 fach, 1 mal auf $^1/_{10}$ fach, 2 mal auf $^1/_4$ fach, 1 mal auf $^1/_2$ fach, 4 mal auf $^1/_2$ fach, 1 mal auf $^1/_2$ bis $^3/_4$ fach, 3 mal auf $^3/_4$ fach, 3 mal auf $^1/_2$ fach und 1 mal auf $5\,^1/_5$ fach. In 4 Fällen war der Antitoxingehalt $= 0$ bzw. es hatte sich der vorher vorhandene Antitoxintiter nicht verändert; 3 mal werden hierfür Kachexie angeschuldigt, 1 mal ist keine Ursache dafür zu erkennen.

Zu dem Zwecke, durch häufigere Injektionen einen möglichst hohen Antikörpergehalt zu erreichen, gab Hahn in 2 weiteren Fällen 4 Injektionen innerhalb 9 bzw. 12 Tagen. Die Höchstdosis betrug 0,75 bzw. 1,0 $\frac{\text{M. I}}{10}$. Es wurde ein A.T.-Gehalt von 20- bzw. 10 fach erreicht. In 7 Fällen verabreichte er 6 bis 7 Injektionen in mehrtägigen Zwischenräumen. Er begann mit 0,25 $\frac{\text{M. I}}{40}$ und stieg bis zur Höchstdosis von 2,0 $\frac{\text{M. I}}{5}$. Die ersten Injektionen wurden subcutan, die späteren intramuskulär gemacht. In einem Falle erfolgte eine auffallend starke Reaktion mit einem späteren A.T.-Gehalt von 75 A.E. In den anderen kam es meistens zu mehr oder minder starken Lokalreaktionen (r.i. und R.I.); 2 mal ist Cubitaldrüsenschwellung, 5 mal Temperatursteigerung vermerkt. Der A.T.-Gehalt wurde zwischen dem 31. und 38. Tage nachgeprüft und ergab die Werte von 10 fach, 20 fach, 30 fach, 40- bis 60 fach. Ein Einfluß eines etwa schon vorher bestehenden A.T.-Gehaltes auf die Reaktion und Antikörperproduktion war nicht zu erkennen. Auf dem Kongreß für Innere Medizin in Wiesbaden 1913 teilte Matthes in der Diskussion zu dem Vortrage von Hahn den bereits erwähnten Fall des 13 jährigen Mädchens K. mit. Hier war der A.T.-Gehalt vor der In-

jektion gleich $^1/_8$ fach gewesen. Auf eine einmalige subcutane Injektion von $0{,}25\,\frac{\text{M.M. I}}{4}$, also einer verhältnismäßig schwachen Dosis, erfolgte eine sehr heftige Lokal- und Allgemeinreaktion mit einer Temperatursteigerung auf 40,2°, so daß dem Mädchen 3000 I. E. intravenös injiziert wurden. Der A.T.-Gehalt war bereits 10 Tage nachher auf 80fach gestiegen und erreichte am 16. Tage seinen Höhepunkt bei 175fach. In einem weiteren aus der Marburger medizinischen Klinik von Kleinschmidt und Viereck beschriebenen Fall erhielt ein 12jähriges Mädchen, dessen A.T.-Titer gleich $^1/_{100}$ fach war, gleichzeitig $0{,}1\,\frac{\text{M.M. I}}{5}$ und $0{,}1\,\frac{\text{M.M. II}}{40}$ intracutan. Nach 14 Tagen war der A.T.-Gehalt auf $^1/_{10}$- bis 1fach gestiegen; das Kind erhielt nun noch einmal 2 Spritzen $0{,}1\,\frac{\text{M.M. I}}{4}$; nach 5 Tagen war der A.T.-Gehalt unverändert, nach 10 Tagen war er 5fach; beide Male waren Reaktionen II. Grades aufgetreten. Im ganzen haben Kleinschmidt und Viereck 27 meist ältere Kinder behandelt, davon 14 subcutan, 13 intracutan; letztere Methode scheint ihnen ceteris paribus intensiver zu wirken. Nach diesen beiden Autoren sind die Reaktionen I. Grades nicht selten ohne Wirkung, dagegen „scheinen diejenigen II. Grades in der Regel wirksam zu sein“. Danach sind nach ihnen die Reaktionen II. Grades in der übergroßen Zahl der Fälle ausreichend, namentlich, wenn sie wiederholt werden; auf die Wiederholung soll nur dann verzichtet werden, wenn die erstmalige Reaktion sehr stark war. Antitoxinproduktion konnte bereits am 16., 14., 11. und 8. Tage nachgewiesen werden und setzt wahrscheinlich schon früher ein. Eine gleichzeitige passive Immunisierung, wie sie im Falle K. erfolgt ist, schadet nicht, sondern begünstigt vielleicht die Antikörperbildung. Zangemeister und Viereck immunisierten, wie schon erwähnt, Schwangere und Neugeborene. Bei den Frauen begannen sie in einem Falle mit der subcutanen Injektion von $0{,}2\,\frac{\text{M. I}}{40}$ und stiegen von Tag zu Tag auf 0,4, 0,8 und 1,5 ccm. Bei der letzten Dosis trat eine leichte Reaktion mit geringen Allgemeinerscheinungen auf. Das 8 Tage später untersuchte Blut erwies sich als $^1/_2$ fach. In einem zweiten Fall reagierte die Frau, die früher Diphtherie überstanden hatte, auf $0{,}2\,\frac{\text{M. I}}{40}$ mit einer mäßig starken Lokal- und Allgemeinreaktion. Das 8 Tage später untersuchte Blut war 2fach. Bei einer dritten Patientin, die erstmalig 1 mg M. I, am nächstfolgenden Tage 5 mg $\left(0{,}2\,\frac{\text{M. I}}{40}\right)$ erhalten hatte, fand sich nach 15 Tagen nur ein A.T.-Gehalt von $^1/_{40}$ fach. Der vierte Fall bekam nur eine einmalige Injektion von $0{,}4\,\frac{\text{M. I}}{40}$; es erfolgte keine Reaktion, jedoch erwies sich das Blut, das bei der 8 Tage später erfolgenden Entbindung entnommen wurde, $^1/_{10}$ fach, dasjenige ihres neugeborenen Kindes gleich $^3/_4$ fach. Bei Neugeborenen gaben die

Autoren jedem einzelnen Kinde nur eine Injektion, und zwar stiegen sie von 0,2 mg M. I bis auf 50 mg M. I, ohne eine Reaktion auszulösen; erst bei 100 mg M. I trat eine mäßige Reaktion ein. Der Antitoxingehalt des Blutes wurde nicht geprüft. Kißling immunisierte in Hamburg die Insassen mehrerer Abteilungen eines Krankenhauses, in dem eine Reihe von Diphtheriefällen aufgetreten waren. Er spritzte 0,1 bis $0,3\frac{\text{M.M. I}}{5}$, zuerst teils subcutan, teils intracutan, zuletzt nur noch intracutan. Er bevorzugte die Rückengegend zwischen den Schulterblättern und hatte den Eindruck, daß die Reaktionen hier schwächer verliefen. Im allgemeinen bekam er nur Reaktionen I. und II. Grades, keine Lymphdrüsenschwellungen, deren Feststellung hier allerdings auch schwieriger ist als bei Injektionen am Vorderarm, dagegen häufige Fieberanstiege, die er aber eher auf intercurrente Infektionen bezieht. In 3 Fällen (2 Ärzte, 1 Schwester) traten auf intracutane Injektionen von $0,2\frac{\text{M.M. I}}{5}$ sehr starke Reaktionen auf: bei dem einen Arzt Rötung und Infiltration von 6 bis 8 cm, sehr starke Lymphdrüsenschwellung, Temperaturanstieg auf 38,4°, Bewegungseinschränkung des Armes (bei Injektion in den Oberarm). Der A.T.-Gehalt stieg von $^1/_{200}$- bis $^1/_{10}$fach auf 4fach. Bei der Schwester erfolgte auf $0,1\frac{\text{M. III}}{5}$ $\left(\text{etwa} = 0,1\frac{\text{T.A. VI}}{2}\right)$ eine schwere Allgemeinreaktion mit Erbrechen und Fieber bis zu 38,8°; der A.T.-Gehalt stieg von $^1/_{10}$fach auf 20fach. Auf die epidemiologischen Beobachtungen des Autors werden wir weiter unten noch zurückkommen. J. Bauer immunisierte an der Düsseldorfer Kinderklinik 14 Kinder von 1 bis 6 Jahren. Er verwandte 0,1 M.M. I subcutan; manchmal stieg er auch auf 0,2. Über seinen Erfolg berichtet er, daß in den meisten Fällen der A.T.-Gehalt teils steil, teils langsam anstieg, in anderen Fällen allerdings gar nicht oder nur unbedeutend. Die Ursache des Versagens in diesen letzteren liegt nach seiner Meinung in der zu geringen Dosis. — In seiner Diskussionsbemerkung zu dem Vortrage von Behring auf dem Wiesbadener Kongreß 1914 faßt Hahn seine Erfahrungen folgendermaßen zusammen: Er injizierte (1. Methode) $0,1\frac{\text{M.M. I}}{3}$; nach 11 Tagen wiederholte er die gleiche Dosis, oder er gab, wenn das erstemal keine Reaktion aufgetreten war, die doppelte oder dreifache. Das Resultat war sehr ungleichmäßig; in einzelnen Fällen hatte er gute, in anderen gar keine Erfolge. Oder er gab (2. Methode) am 1., 3. und 5. Tag steigende Mengen des Präparats bis zu einer Reaktion, die derjenigen II. Grades der Kleinschmidt-Viereckschen Einteilung entsprach; um eine solche zu erreichen, mußte er oft bis 0,1 T.A. VI ansteigen. Die Resultate waren gut; er erhielt oft schon am 11. Tag einen A.T.-Gehalt von 5- bis 10- bis 15fach. Die dritte Methode stellte eine Kombination der beiden vorhergehenden dar, indem man nach der Methode I mit steigenden Dosen („probatorische Injektionen") zweitägig spritzt, bis eine Reaktion II. Grades erreicht ist; die hierzu ver-

wandte Dosis („sensibilisierende Injektion") wird nach 11 Tagen noch einmal wiederholt („antitoxinproduzierende Injektion"). Die Resultate sind sehr gleichmäßig, mit zum Teil sehr hohen Serumwerten (bis 200fach). Hahn verfügt über 140 nach den verschiedenen Methoden geimpfte und serologisch genau verfolgte Fälle. Seine Impfungen wurden fast ausschließlich bei Erwachsenen über 17 Jahren vorgenommen; als Nebenwirkung verzeichnet er in mehreren Fällen Kopfschmerz, nur einmal Temperatursteigerung.

Die besonderen Verhältnisse des früheren Kindesalters studierte Rohmer. Man wußte, daß Säuglinge das Vielfache der bei älteren Kindern und Erwachsenen eine starke Reaktion auslösenden Dosis reaktionslos vertrugen, und es war mehreren Forschern, deren Versuche zum größten Teil nicht veröffentlicht sind, nicht gelungen, beim Säugling eine Antitoxinproduktion hervorzurufen. Diese speziellen Verhältnisse erfuhren durch die Rohmerschen Untersuchungen eine befriedigende Erklärung. Er immunisierte 46 Kinder im Alter von $^1/_2$ bis 30 Monaten nach der 3., „kombinierten" Methode von Hahn, d. h. er begann mit einer intracutanen Injektion von 0,1 $\frac{\text{T.A. VI}}{20}$ und stieg in 2tägigen Intervallen auf 0,1 $\frac{\text{T.A. VI}}{5}$ und, wenn nötig, 0,1 — 0,2 T.A. VI. Die letzte Injektion wurde nach etwa 14 Tagen wiederholt. Es stellte sich nun bei diesen Untersuchungen die interessante Tatsache heraus, daß eine Grenze zu ziehen ist, die etwa zwischen dem 4. und 5. Lebensmonat liegt. Vor diesem Lebensalter gelingt es in den meisten Fällen nicht, eine A.T.-Produktion auszulösen, und zwar auch dann nicht, wenn durch eine Steigerung der Dosis auf 0,2 T.A. VI eine Reaktion III. Grades ausgelöst worden war. Bei Kindern von 5 bis 18 Monaten genügt im allgemeinen die Dosis 0,1 T.A. VI, um eine hinreichend starke Reaktion meist III. Grades hervorzurufen. Bei den meisten dieser Kinder stellte sich auch eine merkliche A.T.-Produktion ein. Allerdings kamen unter ihnen, genau wie im späteren Lebensalter, refraktäre Fälle vor, die trotz Reaktion III. Grades kein A.T. bildeten. Umgekehrt konnte bei einzelnen Fällen der ersten Gruppe A.T.-Bildung nachgewiesen werden. Zahlenmäßig ausgedrückt, fand sich folgendes Verhältnis:

| Alter in Monaten | Zahl der immunisierten Kinder | negativ | positiv | Prozentsatz der positiven Fälle |
|---|---|---|---|---|
| 0—4 | 16 | 13 | 3 | 18,7 Proz. |
| 4—5 | 2 | 1 | 1 | 50 " |
| 5—18 | 28 | 6 | 22 | 78,6 " |

Zur Erzielung einer genügend starken Reaktion, meist einer leichten Reaktion III. Grades, wurde bei Kindern bis zu 5 Monaten 10mal 0,1 und 8mal 0,2 ccm, bei Kindern über 5 Monaten 26mal 0,1 und nur 2mal 0,2 T.A. VI benötigt; dabei betrafen diese beiden letzten Fälle ein Kind von 5 und eines von 6 Monaten. Bei dem einzigen Kinde von $2^1/_2$ Jahren, das mit immunisiert wurde, genügte die Injektion

von $0{,}1 \frac{\text{T.A. VI}}{5}$, um eine Reaktion II. und bei der Wiederholung nach 18 Tagen eine leichte Reaktion III. Grades zu erzielen, so daß anzunehmen ist, daß von diesem Alter ab die Empfindlichkeit gegen das Mittel zu steigen beginnt. Für das frühere Lebensalter jedoch, namentlich also bis zum 18. Lebensmonat, empfiehlt Rohmer, ohne Bedenken mit einer probatorischen Injektion von $0{,}1 \frac{\text{T.A. VI}}{5}$ zu beginnen und eventuell nach 2 Tagen 0,1 T.A. VI nachfolgen zu lassen. In dringenden Fällen rät er, sofort mit 0,1 T.A. VI zu beginnen. Bemerkenswert ist nun, daß der in diesem früheren Lebensalter erzielte A.T.-Titer im allgemeinen merklich hinter demjenigen zurückbleibt, den Hahn bei Erwachsenen, die er nach der gleichen Methode behandelt, erzielte. Wenn man einen A.T.-Gehalt von $^1/_2$fach als erstrebenswertes Minimum bezeichnet, so wurde dieses Minimum erreicht, bzw. überschritten: bei den 16 Kindern von 0 bis 4 Monaten 1 mal, bei 2 Kindern von $4^1/_2$ Monaten 1 mal, bei den 27 Kindern von 5 bis 18 Monaten 10 mal. Den höchsten A.T.-Gehalt erreichte das Kind von 18 Monaten mit 10 fach. Hierbei ist nun allerdings zu bemerken, daß die Blutuntersuchung aus äußeren Gründen früh, und zwar am 5. bis 7. Tage nach der A.T. bildenden Injektion, vorgenommen wurde; nach den sonstigen Erfahrungen ist es wahrscheinlich, daß bei einer etwas später gelegten Untersuchung höhere Werte gefunden worden wären*).

Eine systematische Durchprüfung der folgenden kindlichen Lebensjahre steht noch aus.

Außer diesen serologisch genau geprüften Fällen wurde die Schutzimpfung praktisch im größeren Maße durchgeführt von Kißling und von Hahn und Sommer. Kißling immunisierte in einem Hamburger Krankenhause die Insassen der Scharlach-, Masern- und Keuchhustenabteilung, ferner einer Säuglingsabteilung, einer Abteilung für Knaben und einer solchen für innerlich kranke Männer, im ganzen 310 Patienten. Die von ihm angewandten Dosierungen waren, nach unseren jetzigen Erfahrungen beurteilt, niedrig; er gab 0,1 bis $0{,}3 \frac{\text{M.M. I}}{5}$, was also etwa 0,1 bis $0{,}3 \frac{\text{T.A. VII}}{20}$ entsprechen würde. Die ersten 199 Fälle erhielten 1, die 111 übrigen 2 Injektionen. Es herrschte im Krankenhaus eine schwere Diphtherieepidemie, und es waren bereits eine große Anzahl von Erkrankungen unter den Kranken und dem Personal vorgekommen. Die wenigen Fälle, in denen das Serum auf seinen A.T.-Gehalt austitriert wurde, sind bereits oben aufgeführt. Die wichtigeren epidemiologischen Ergebnisse der Immunisierung waren folgende: Auf der Knabenabteilung, wo nur eine einmalige Injektion gegeben wurde, kamen noch

*) Anm.: Nicht unerwähnt darf bleiben, daß trotz der ausgiebigen Verwendung des Präparats T.A. VI in keinem Falle eine Schädigung, namentlich auch keine Lähmungen aufgetreten sind.

zwei zweifelhafte, ganz leicht verlaufende Fälle vor. Auf der Masernabteilung, auf der 32 Fälle durch eine einmalige Injektion immunisiert wurden, trat kein weiterer Fall auf, ebenso auch nicht auf der Männer- und auf der Säuglingsabteilung. Auf der Scharlachabteilung wurden 89 Kranke 1 mal, 108 2 mal injiziert. Während vorher wiederholt Diphtheriefälle aufgetreten waren, so erkrankte nach der Schutzimpfung von den 2 mal Geimpften keiner mehr. Von den nur 1 mal Geimpften erkrankten 5 Fälle, und zwar am 3., 5., 19., 35. und 37. Tag nach der Impfung. Es handelte sich ausnahmslos um Erkrankungen leichtester Art. Ein Fall wird direkt als abortiv bezeichnet, in einem anderen kam es zu einer Angina, bei der kulturell Diphtheriebacillen im Rachenausstrich nachgewiesen wurden, aber ohne Membranbildung. Auf der Keuchhustenabteilung wurden in zwei Serien zuerst 23, dann 14 Kinder immunisiert, und zwar durch eine einmalige Injektion von 0,2 $\frac{\text{M.M. I.}}{5}$ Es herrschte auf der Abteilung eine virulente Diphtherieepidemie. Von den Immunisierten erkrankten 3 Kinder. Das eine, 3 Jahre alt, bekam am 11. Tag nach der Impfung Scharlach, 3 Tage später Diphtherie. Leichter Verlauf! Ein Säugling von 6 Monaten hatte zur Zeit der Impfung eine hochfieberhafte Bronchopneumonie; er erkrankte am 10. Tag nach der Impfung an Diphtherie und starb bereits am Tage darauf an Krupp. Bei einem anderen gleichaltrigen Säugling trat am 8. Tag nach der Impfung ein sehr schwerer Scharlach auf, zu dem sich 8 Tage später Diphtherie gesellte. Exitus. Kißling zieht aus seinen Erfahrungen den Schluß, daß eine einmalige Injektion nicht genügt, um einen vollkommenen, sicheren Schutz herbeizuführen, wenn auch in den meisten Fällen der Verlauf ein leichter ist. Andere Erkrankungen, auch fieberhafte, schließen die Vornahme der Schutzimpfung nicht aus.

Hahn und Sommer hatten Gelegenheit, in einer Anstalt, in der zwei Diphtheriefälle vorgekommen waren, die übrigen 45 Insassen im Alter von 15 bis 54 Jahren zu immunisieren. Sie gingen so vor, daß sie am 1. Tag 1 ccm $\frac{\text{M.T.}}{200}$ subcutan, am 2. Tag 1 ccm $\frac{\text{M.T.}}{20}$ und am 3. 1 ccm $\frac{\text{M.T.}}{10}$ intramuskulär gaben. Auf die erste Injektion erfolgte gewöhnlich eine größere oder kleinere Rötung und Infiltration, auf die stärkeren intramuskulären Injektionen Schmerzen an der Injektionsstelle und 4 mal Fieber bis zur Höchsttemperatur von 38,4°. Es kam kein neuer Fall von Diphtherie mehr vor, was aber nach dem Verfasser selbst wenig beweist, da die beiden Diphtheriekranken, die zur Schutzimpfung Veranlassung gaben, sofort isoliert worden waren. In 11 von diesen Fällen wurde eine Blutuntersuchung vorgenommen. Während vorher der höchste A.T.-Gehalt $^1/_8$ fach betragen hatte, so war er 10 Tage nach der Immunisierung in 7 Fällen auf 1- bis 10 fach gestiegen. In einem Fall erfolgte ein Anstieg von 0 auf $^1/_{25}$ fach; 3 Fälle reagierten nicht. Die Verfasser konnten eine Beziehung zwischen der Lokal- oder Allgemeinreaktion und der A.T.-Bildung nicht feststellen. Sie glauben, daß die Lokalreaktion

von der individuellen Beschaffenheit der Haut abhänge, und daß auch bei fehlender Lokalreaktion eine Schutzkörperbildung stattfinden kann. — Außerdem hatten die Verfasser Gelegenheit, in einem ländlichen Bezirk, in dem eine schwere Diphtherieepidemie herrschte, Schutzimpfungen vorzunehmen. Es wurden 5 Ortschaften durchgeimpft, die zusammen 13800 Einwohner zählten. In einer Ortschaft verwandten sie die Präparate M.M. I und M. I (10mal stärker als M.M. I), in den anderen Ortschaften das Präparat M.M. II (= 6—8mal M.M. I), und zwar gaben sie bei der ersten Injektion 0,1 derjenigen Verdünnung des Mittels, die bei den empfindlichsten Individuen erfahrungsgemäß gerade noch eine starke Reaktion hervorrief. Die Injektionen wurden aus praktischen Gründen jeden 2. Tag ausgeführt, weil damit gleichzeitig die Nachschau verbunden werden konnte. Löste die erste Injektion bereits eine starke Reaktion aus, dann wurde die Immunisierung als genügend angesehen. Bei einer Lokalreaktion III. Grades (nach der Nomenklatur der Verfasser), also mit einem Durchmesser von mindestens 3 cm, wurde am übernächsten Tag $0{,}1\,\frac{\text{M.M. II}}{5}$ injiziert. Bei einer Reaktion II. Grades (zwischen 1,5 und 2,5 cm) $0{,}1\,\frac{\text{M.M. II}}{2}$, bei einer Reaktion 0 oder I. Grades 0,1 M.M. II. Wenn auch hier nicht mindestens eine Reaktion II. Grades erreicht wurde, so gaben sie 0,3 bis 0,5 M.M. II. Die Injektionen über 0,2 ccm wurden derart ausgeführt, daß die ersten 0,2 ccm intracutan, der Rest durch Weiterschieben der Spritze subcutan gegeben wurde. Zur Beurteilung ihrer Erfolge stellten die Verfasser 3 Kategorien auf: 1. ungenügend immunisierte Kinder, die nach der ersten Einspritzung überhaupt nicht mehr erschienen waren, 2. zweifelhaft immunisierte, die nach der zweiten Injektion nicht mehr zur Nachschau kamen, und 3. vollkommen immunisierte. Geimpft wurden im ganzen 1097 Kinder. Von den nicht geimpften Kindern, deren Anzahl schätzungsweise doppelt so groß war, als die der geimpften, erkrankten innerhalb der Beobachtungszeit 50. Von den Geimpften erkrankten innerhalb der ersten 10 Tage 10 Kinder, und zwar 1 Fall mittelschwer, 4 Fälle sehr leicht; über 5 Fälle liegen keine Notizen vor. Unter den 209 ungenügend Immunisierten trat innerhalb der Beobachtungszeit 1 Fall von klinisch sicherer Diphtherie auf, in dem jedoch keine Bacillen nachgewiesen werden konnten. Unter den 255 zweifelhaft Immunisierten kam es zu einem Fall von klinisch sicherer Diphtherie und einem weiteren mit zweifelhaftem Halsbelag, aber ohne Bacillen. Bei den 633 voll Immunisierten erkrankte 1 Kind an einer klinisch sicheren Diphtherie, bei dem aber keine Bacillen gefunden werden konnten; ein weiterer Diphtheriefall nahm einen abortiven Verlauf*).

*) Anm.: Schreiber erwähnt unter Bezugnahme auf die Untersuchungen von Hahn und Sommer, daß von den „voll Immunisierten“ 12 erkrankt sind, anscheinend längere Zeit nach der Impfung. 2 Erkrankungen waren „etwas schwerer“, die 10 anderen leicht. Näheres wird nicht angegeben.

Wir haben im vorhergehenden schon mehrfach eine Frage gestreift, die bei allen diesen Untersuchungen über die menschliche Diphtherieimmunisierung eine große Rolle gespielt hat, nämlich diejenige nach den individuellen Unterschieden in der Empfindlichkeit gegen das Schutzmittel. Behring stand auf dem Standpunkte, daß ebenso wie im Tierversuch eigentlich auch dem Menschen eine bestimmte Normalempfindlichkeit zukomme, und daß unspezifische Einflüsse z. B. des Alters, der Konstitution usw. nicht vorkämen. Es gibt nach ihm nur eine Änderung der Normalempfindlichkeit im Sinne einer Überempfindlichkeit, die auf dem Wege der spezifischen Sensibilisierung durch bacilläre Infektion zustande kommt. Von einer Unterempfindlichkeit kann man sprechen bei Neugeborenen, bei denen eine passive Übertragung von Antitoxin durch die Mutter auf placentarem Wege, vielleicht auch mit der Milch stattfindet. Schon gleich die ersten Impfversuche in der Marburger Frauenklinik und medizinischen Klinik, bei denen zur Auslösung einer mäßigen Reaktion bei Neugeborenen eine 10- bis 20fach höhere Dosis gebraucht wurde als die Höchstdosis der gleichzeitig immunisierten Frauen betrug, und wo in dem Matthesschen Fall K. die verhältnismäßig geringe Dosis von 0,25 $\frac{\text{M.M. I}}{4}$ eine ungewöhnlich starke Reaktion hervorrief, ließen diese Frage als praktisch höchst wichtig erscheinen. Die Autoren erklärten die größere Empfindlichkeit der älteren Kinder und Erwachsenen als Folge einer früheren, eventuell latent gebliebenen Infektion mit Diphtheriebacillen, die sich auch durch den mehr oder weniger großen A.T.-Gehalt des Blutes dokumentierte und faßten den Vorgang als Überempfindlichkeitsphänomen im Sinne der Kretzschen „paradoxen Reaktion“ auf (Kleinschmidt und Viereck). Infolgedessen wurden in den Fällen, in denen eine genaue klinische und serologische Kontrolle möglich war, bei der Dosierung auf die Anwesenheit von Diphtheriebacillen in Nase und Rachen und auf den A.T.-Gehalt des Blutes genau geachtet. Die praktischen Erfahrungen haben nun vorläufig ergeben, daß die Gegenwart von Diphtheriebacillen oder die Anwesenheit von Antitoxin im Blut oder eine früher überstandene Diphtherie auf die Reaktion und die Schutzkörperproduktion ohne Einfluß ist (Bauer u. a.). Auch Rohmer kommt zu dem Ergebnis, „daß der Reaktionsgrad auf die gleichen Dosen des Schutzmittels bei allen Kindern des gleichen Alters ungefähr der gleiche ist, und von dem Bacillengehalt derselben, oder von dem bereits bestehenden A.T.-Gehalt des Blutes in keiner Weise sichtlich beeinflußt wird“. „Ebensowenig besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des vor der Behandlung vorhandenen A.T.-Titers und der durch die Schutzimpfung hervorgerufenen A.T.-Neubildung.“ Auch konstitutionelle Unterschiede konnte Rohmer bei dem von ihm bearbeiteten Lebensalter von 0 bis 18 Monaten nicht erkennen, obwohl er bei seinen Impfungen auf die Erscheinungen der exsudativen Diathese besonders geachtet hatte. Im Gegensatz hierzu hatte Hagemann angegeben, daß bei der gleichen Dosierung von 18 „skrophulösen und tuberkulösen“ Kindern 39 Proz. mit einer Reaktion I. Grades, 61 Proz. mit einer solchen

II. Grades, von 37 nichttuberkulösen 79 Proz. mit einer Reaktion I. Grades, und 21 Proz. mit einer solchen II. Grades reagiert hatten. Hiernach erscheint der Einfluß der Tuberkulose doch recht wahrscheinlich. Dafür, daß Einflüsse anderer Art noch Unterschiede in der Reaktion bedingen können, hat auch Hagemann keine Anhaltspunkte gewonnen. Kißling konnte selbst bei Kranken und Fiebernden kein abweichendes Verhalten in bezug auf die Reaktion beobachten. Hingegen erwähnt Schreiber, daß in gewissen Familien alle Kinder stark, in anderen sämtliche gar nicht reagiert hätten und nimmt somit eine gewisse familäre Disposition an.

Als praktisches Ergebnis aus allen diesen Erfahrungen hat sich herausgestellt, daß es am zweckmäßigsten ist, eine mäßig starke Lokalreaktion hervorzurufen unter Vermeidung einer Allgemeinreaktion. Hierzu hat sich die intracutane Reaktion, die die genaueste Beobachtung des lokalen Effekts ermöglicht, am besten bewährt. Anderseits erhebt sich die Frage, welche Lokalreaktionen als spezifisch und zur Auslösung einer hinreichenden Schutzkörpermenge genügend angesehen werden dürfen, und ob nicht ein Teil der bei intracutaner Impfung des Schutzmittels auftretenden entzündlichen Veränderungen auf andere Einwirkungen als diejenigen des Toxins zurückzuführen ist. Ferner fragt sich, ob die Intensität des Lokaleffekts bzw. der Impfreaktion überhaupt mit derjenigen der Schutzkörperbildung parallel geht. In bezug auf den ersten Punkt bezeichnen Hahn und Sommer eine Rötung und Infiltration bis 0,5 cm Durchmesser als = 0, weil diese Reaktion unspezifisch und auch durch Sekundärinfektion verursacht sein kann. Rohmer hat der Frage spezielle Untersuchungen gewidmet, indem er bei 13 seiner Kinder sämtliche Injektionen doppelt machte und zwar an dem einen Arm mit nativem, an dem anderen mit gekochtem Schutzmittel. Es geht aus seinen Tabellen hervor, daß die Reaktionen I. und II. Grades „in fast gleicher Weise von dem aktiven und inaktivierten Schutzmittel hervorgerufen wurden, wenn auch häufig die von dem letzteren verursachten Lokalreaktionen um ein geringes hinter den spezifischen Reaktionen zurückblieben, sei es in bezug auf die Ausdehnung des entzündlichen Herdes, sei es auf die Dauer seines Bestehenbleibens". Auch Lymphdrüsenschwellungen kamen, wenn auch selten, vor. Die mit dem inaktivierten Schutzmittel erzielten lokalen Entzündungsherde erreichten in manchen Fällen Durchmesser von 3 bis 4 cm. Es ergibt sich hieraus, daß man aus dem Charakter der Lokalreaktion keinen Schluß auf ihre Spezifität ziehen kann*). — Was die Beziehung zwischen der Stärke der Reaktion und der Höhe der A.T.-Bildung betrifft, so besteht zwischen beiden zweifellos ein gewisser Parallelismus. Das ergibt sich aus den Fällen, die von Kleinschmidt, Kißling usw. veröffentlicht wurden und in den auf sehr starke Reaktionen eine sehr hohe Antikörperbildung erfolgt. Aber abgesehen davon, daß die Erreichung eines derart hohen Grades von Schutzkörperbildung in praxi überflüssig

*) Anm.: Zur Frage, welche Bestandteile des gekochten Schutzmittels für die Hervorrufung einer Lokalreaktion in Frage kommen, vgl. die oben zitierte Arbeit von Bessau und Schwenke.

ist, ist anderseits sicher beobachtet, daß auch bei schwachen Reaktionen, sogar bei solchen I. Grades eine genügende Antitoxinproduktion erfolgen kann, und daß sehr heftige Reaktionen die Schutzkörperbildung unter Umständen direkt verhindern können. Hiermit stimmt die Tatsache überein, daß schwere Diphtherieinfektionen häufig keine Schutzkörper im Blut hinterlassen, während durch klinisch leicht oder ganz unbemerkt verlaufene Diphtheriebacilleninfektionen ein recht hoher Schutzkörpergehalt verursacht werden kann. Für die Praxis hat sich aus diesen Erwägungen heraus die Regel ergeben, eine Lokalreaktion anzustreben, die gerade unter der Schwelle der beginnenden Allgemeinreaktion liegt. Um diese Grenze festzusetzen, hat Rohmer in seinen Fällen leichte Reaktionen III. Grades hervorgerufen und festgestellt, daß in dem von ihm bearbeiteten Lebensalter bei der gleichen Dosis (meist 0,1 T.A. VI) leichte Allgemeinreaktionen auftraten bei Lokalreaktionen, deren Durchmesser zwischen 2 bis 9 cm, im Durchschnitt 3 bis 4 cm betrug. Es sind dies Werte, die den Reaktionen II. Grades der Kleinschmidt-Viereckschen Einteilung entsprechen. Wahrscheinlich gilt das gleiche auch von dem späteren Lebensalter. Man wird also bei der Schutzimpfung sich mit der Erzielung einer Reaktion II. Grades begnügen.

Was die Dosierung betrifft, so wurde schon erwähnt, daß Hagemann tuberkulöse Kinder auf die gleichen Dosen stärker reagieren sah, als nichttuberkulöse, so daß bei diesen Kindern eine gewisse Vorsicht am Platze ist. Einflüsse anderer Art konnten, wie erwähnt, bis jetzt nicht sicher festgestellt werden. Von einschneidender Bedeutung ist nur das Alter. Kinder von 0 bis 18 Monaten bedürfen zur Hervorbringung einer gleich starken Reaktion des Präparats T.A. VI, das 20 bis 40mal so stark ist, als das bei größeren Kindern und Erwachsenen verwandte Präparat T.A. VII. Nach dem 18. Monat scheint die Empfindlichkeit gegen das Schutzmittel rasch abzunehmen, jedoch sind bestimmte Angaben über die einzelnen folgenden Lebensjahre aus der Literatur nicht zu gewinnen. Wir finden nur die allgemeine Angabe, daß Kinder im schulpflichtigen Alter im allgemeinen etwas empfindlicher sind als Erwachsene. Auf Grund all dieser Erfahrungen werden 2 Präparate T.A. VI und T.A. VII in den Handel gebracht und zwar in folgenden Verdünnungen:

$$\frac{\text{T.A. VII}}{40} = \text{Vaccin I} \qquad \frac{\text{T.A. VI}}{20} = \text{Vaccin A}$$

$$\frac{\text{T.A. VI}}{16} = \text{„ II} \qquad \frac{\text{T.A. VI}}{5} = \text{„ B}$$

$$\frac{\text{T.A. VII}}{5} = \text{„ III} \qquad \text{T.A. VI (unverdünnt)} = \text{Vaccin C}$$

$$\text{T.A. VII (unverdünnt)} = \text{Vaccin IV}$$

Nach der Gebrauchsanweisung der Behringwerke soll T.A. VII vom 9. Monat ab aufwärts gebraucht werden, T.A. VI vom 4. bis 9. Monat. Vaccin I und II soll gleichzeitig an je einem Arm eingespritzt werden;

ist an dem 2 Tage darauf festgesetzten Nachschautermin keine deutliche Reaktion festzustellen, so soll Vaccin III injiziert werden, usw., bis eine Reaktion I. bis II. Grades eintritt. Diese „sensibilisierende“ Injektion wird nach 10 bis 14 Tagen wiederholt. Bei Kindern von 4 bis 9 Monaten soll in der gleichen Weise zuerst Vaccin A, dann Vaccin B und ev. Vaccin C gegeben werden. Diese Gebrauchsanweisung ist meines Erachtens nur als vorläufig zu bezeichnen und ist jedenfalls, wie ein Blick auf die oben veröffentlichten Arbeiten zeigt, äußerst vorsichtig abgefaßt. Ich persönlich würde auf Grund meiner oben zitierten Beobachtungen, zu denen noch eine Anzahl nicht veröffentlichter hinzutritt, das Alter für die Anwendung des Präparates T.A. VI unbedenklich bis zum 18. Monat hinaufrücken. Die Injektion von Vaccin $I = \frac{\text{T.A. VII}}{40}$ halte ich für überflüssig, namentlich, wenn gleichzeitig schon $\frac{\text{T.A. VII}}{16}$ eingespritzt wird. Hingegen würde ich mit der Steigerung der Dosis unbedingt solange fortfahren, bis eine ausgesprochene Reaktion II. Grades erreicht wäre.

Die Frage, inwieweit Bacillenträger durch das neue Schutzmittel bacillenfrei gemacht werden können, ist nach den Erfahrungen sämtlicher Autoren endgültig dahin zu beantworten, daß die Bacillen dadurch nicht beeinflußt werden; dagegen ist es selbstverständlich möglich und empfehlenswert, die Bacillenträger durch Schutzimpfung vor einer diphtherischen Erkrankung zu bewahren.

---

Man wird gut daran tun, bei weiteren Schutzimpfungen sich zunächst an die soeben gegebenen Richtlinien zu halten. Modifikationen in bezug auf Dosierung, Applikationsart, Wiederholung der Impfung usw. müssen sich aus späterer praktischer Erfahrung ergeben, die überhaupt in letzter Linie über die Zukunft der Methode entscheiden wird. Ein bestimmtes, vollständig durchgeimpftes Gebiet — Behring dachte an die Hansastädte — innerhalb eines größeren diphtherieverseuchten Landstrichs würde den besten Maßstab für die Leistungsfähigkeit derselben abgeben. Wir stehen heute, nach den vielfachen Durchimpfungen unserer Millionenheere gegen die Kriegsseuchen, derartigen Massenschutzimpfungen sicherlich anders gegenüber als vor dem Kriege; der Traum Behrings, durch seine Schutzimpfung die Diphtherie ebenso auszurotten wie die Pocken durch die Jennersche Impfung, erscheint uns vielleicht weniger eine Utopie als zu Lebzeiten des Erfinders. Jedenfalls genügen aber die bis jetzt vorliegenden günstigen Erfahrungen, um die Anwendung der Impfung überall da zu empfehlen, wo es sich um den Schutz kleinerer diphtheriebedrohter Bezirke, Anstalten, Truppenkörper usw. handelt; gelegentliche derartige Versuche, die nicht veröffentlicht worden sind, verliefen durchaus günstig.

---

# V. Die Phosphaturie.

Von

A. v. Domarus-Berlin.

## Literatur.

Albu und Neuberg, Physiologie u. Pathologie d. Mineralstoffwechsels. Berlin 1906.

v. Domarus, Über Calcariurie, spez. ihre familiäre Form. Arch. f. klin. Med. 122. 1917.

Dünner, Zur Kenntnis der Phosphaturie. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 33.

Forster, Beiträge z. Kenntnis der Kalkresorbtion im Tierkörper, Arch. f. Hygiene. 2.

Gerhardt und Schlesinger, Über die Kalk- und Magnesia-Ausscheidung beim Diabetes mellitus und ihre Beziehung zur Ausscheidung abnormer Säuren. Schmiedebergs Arch. 42. 1899.

Herxheimer, Untersuchungen über die therapeutische Verwendung des Kalkbrodes. Berliner klin. Wochenschr. 1897. Nr. 20.

Hoppe-Seyler, Über die Ausscheidung der Kalksalze im Urin, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Ruhe und Bewegung. Zeitschr. f. physiol. Chem. 15. 1891.

Jakoby, Die wissenschaftlichen Grundlagen der Kalktherapie. Therap. d. Gegenw. 1916. Mai.

v. Kittlitz, Beitrag zur Kenntnis der Phosphaturie. Dissert. Leipzig 1909.

Kleinschmidt, Über die Calcariurie der Kinder. Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 2.

Klemperer, Über Phosphaturie, ein Beitrag zur Prophylaxe der Nierensteine. Therap. d. Gegenw. 1908. Heft 1.

de Lange, Zur Kasuistik der Phosphaturie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 57. 1903.

Langstein, Zur Klinik des Phosphaturie. Med. Klin. 1906. S. 406.

— Die Krankheiten des uropoetischen Systems, in Pfaundler-Schloßmann, Handb. d. Kinderheilk. IV. 1. 1910.

Leo, Über Alkalinurie. Arch. f. klin. Med. 73. 1902.

Lichtwitz, Das schillernde Häutchen auf dem Harn bei Phosphaturie. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1912.

— Über die Bildung von Niederschlägen und Konkrementen im Harne und in den Harnwegen. Kraus-Brugsch, Spez. Path. u. Therap. inn. Krankh. 1. 1914.

Magnus-Alsleben, Zur Kenntnis der Säuren im Harn. Zeitschr. f. klin. Med. 73. 1911.

Minkowski, Die Phosphaturie. Handb. d. Ernährungstherap. v. Leydens. 2. 1903.

Moll, Beitrag zur Ernährungstherapie der mit Phosphaturie einhergehenden Neurosen im Kindesalter. Prager med. Wochenschr. 1905. Nr. 42.

v. Moraczewski, Ein Beitrag zur Kenntnis der Phosphaturie. Zentralbl. f. inn. Med. 1905. S. 401.

v. Noorden, Therapie der Stoffwechselkrankheiten in Krause-Garré, Lehrb. d. Therap. inn. Krankh. 2. 1911.
v. Noorden und Belgardt, Zur Pathologie des Kalkstoffwechsels. Berliner klin. Wochenschr. 1894. Nr. 10.
Oppenheim, Weitere Beiträge zur Frage der Phosphaturie bei Gonorrhöe. Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 48.
Peyer, Die Phosphaturie. Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1889. Nr. 336.
Renvall, Zur Kenntnis des P-, Ca- und Mg-Umsatzes bei erwachsenen Menschen. Skand. Arch. f. Physiol. 16. 1904.
Robin, La phosphaturie terreuse des dyspeptiques. Bullet. génér. de thérap. 140. 1900. S. 915.
Soetbeer, Über Phosphaturie. Jahrb. f. Kinderheilk. 56. 1902.
— und Krieger, Über Phosphaturie. Arch. f. klin. Med. 72. 1902.
Strauß, Über die Einwirkung des kohlensauren Kalkes auf den menschlichen Stoffwechsel usw. Zeitschr. f. klin. Med. 31. 1897.
Teissier, De la phosphaturie à forme diabétique. Lyon médic. 19. 1875. S. 307.
Tobler, Phosphaturie und Calcariurie. Schmiedebergs Arch. 52. 1905.
Ullmann, Zur klinischen Bedeutung der Phosphaturie. Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 49—53.
Umber, Atropinbehandlung der Phosphaturie. Therap. d. Gegenw. 1912. Heft 3.
— Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Urban u. Schwarzenberg. 2. Aufl. 1914.
Voorhoeve, Zur Lehre des Kalkstoffwechsels. Arch. f. klin. Med. 110. 1913.

---

Der Name Phosphaturie teilt das Schicksal vieler ähnlicher Bezeichnungen in der Medizin, deren Prägung zu einem Zeitpunkt erfolgte, als man in das Wesen des neuen Krankheitsbildes, das man seiner Besonderheit wegen durch einen eigenen Namen kennzeichnen wollte, noch nicht genügend eingedrungen war. Infolge unrichtiger Bewertung und Deutung einzelner hervorstechender Symptome, in denen man das Wesentliche des neuen Krankheitsbildes erblicken zu dürfen glaubte, kamen auf diese Weise irreführende Bezeichnungen zustande, die lange Zeit auf die weitere Forschung verwirrend und hemmend gewirkt haben. In dieser Beziehung ist es mit der Phosphaturie nicht viel anders als mit manchen anderen neuen Namen gegangen — ich erinnere beispielsweise in der Hämatologie an die zahlreichen Wandlungen, die die Bezeichnung Pseudoleukämie durchgemacht hat.

Bekanntlich versteht man unter Phosphaturie das Auftreten einer Trübung des Harns, die auf dem Ausfallen der normalerweise im Harn gelösten Salze der Erdalkalien beruht. Während dies Phänomen gelegentlich bereits physiologisch beim Gesunden auftritt und hier nur eine vorübergehende Erscheinung von kurzer Dauer ist, zeigt der Phosphaturiker die Eigentümlichkeit, daß er den charakteristischen milchigtrüben Harn mit Bodensatzbildung meist unter Begleitung bestimmter Beschwerden längere Zeit hindurch läßt und diese Anomalie oft jahrelang zeigt.

Wie hier als bekannt vorausgesetzt werden darf, handelt es sich dabei nicht, wie der unzweckmäßig gewählte Name vermuten läßt und wie ursprünglich angenommen wurde, um eine vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure, die Entstehung der Harntrübung hat vielmehr andere Gründe.

Unter welchen Umständen kommt es überhaupt zu einem Ausfallen der Erdalkalien im Harn? In Betracht kommen in erster Linie die Phosphate, nächstdem die Carbonate und Oxalate des Calciums und Magnesiums. Die Löslichkeit dieser Salze ist bekanntlich eine verschiedene, je nachdem es sich um saure oder neutrale Salze handelt, insbesondere sind von den Phosphaten der Erdalkalien nur die primären oder zweifachsauren Salze wasserlöslich, während die einfachsauren und die tertiären Salze unlöslich sind. Hieraus ergibt sich, daß zunächst einmal in allen den Fällen eine Phosphattrübung zustande kommen muß, in denen das Vorhandensein der zweifachsauren Phosphate der alkalischen Erden im Harn unmöglich ist.

A priori sind hier zwei Möglichkeiten denkbar. Entweder die Umwandlung der primären Phosphate in die unlöslichen Salze erfolgt, weil die Acidität des Harns nicht ausreicht, um das Bestehen der sauren wasserlöslichen Salze zu ermöglichen. Dieser erste Fall stellt die Ursache der am häufigsten beobachteten Form der Phosphaturie dar.

Eine andere Möglichkeit besteht in der vermehrten Ausscheidung von Erdalkalien durch die Nieren, wodurch der Harn trotz normaler Acidität nicht in der Lage ist, die vorhandenen Phosphate in Lösung zu halten, da im Verhältnis zu der gesteigerten Erdalkalimenge die vorhandene Harnacidität i. e. Phosphorsäuremenge für das Vorhandensein saurer Salze nicht ausreichend ist.

Während die auf Verminderung des Säuregrades des Harns beruhende Form der Phosphaturie seit langem bekannt ist, wurde man auf die zweite Form, deren Entdeckung auf Sendtner zurückgeht, erst später aufmerksam, und ihr eingehendes Studium war erst der jüngsten Zeit vorbehalten.

Über das Wesen der Phosphaturie der ersten Gruppe können wir uns im Rahmen dieses Aufsatzes kurz fassen, da es sich um allgemein Bekanntes handelt.

Wir wissen, daß die saure Reaktion des Harns zum größten Teil auf dem Gehalt desselben an Mononatriumphosphat beruht, das die Niere aus dem im Blute vorhandenen Dinatriumphosphat bildet und das im Harn in dissoziiertem Zustande vorhanden ist.

Sehen wir von dem Falle ab, daß infolge der Anwesenheit von Bakterien eine alkalische Harngärung zur Bildung von Phosphattrübungen Anlaß gibt, ein Vorgang, der mit der eigentlichen konstitutionellen Phosphaturie nichts zu tun hat (sog. bakterielle Phosphaturie), so kommt eine Verminderung der Harnacidität, soweit sie nicht exogen bzw. alimentär (vegetabilische Nahrung, Medikamente) bedingt und dann als physiologisch anzusehen ist, vor allem dann in Frage, wenn aus pathologischen Gründen die im Körper, speziell in der Magenschleimhaut, gebildeten Wasserstoffionen nicht in normaler Menge dem Harn zugeführt werden.

Dieses ist, wenn wir von vorübergehenden Zuständen wie Erbrechen usw. absehen, der Fall bei der Hyperchlorhydrie des Magens, die daher bekanntlich oft mit Phosphattrübungen im Harn

einhergeht. Diese Fälle, die oft dauernd einen alkalischen oder nur ganz schwach sauren Harn mit Phosphattrübungen produzieren, und die man als gastrogene Form der endogenen Phosphaturie bezeichnet hat, bilden einen großen Anteil an der Gesamtzahl der Phosphaturiker überhaupt. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Individuen, die gleichzeitig an den verschiedensten nervösen Beschwerden leiden. Nur bei einem Teil der Patienten stehen die Klagen über den Magen im Vordergrund des Krankheitsbildes. Trotzdem ist man bei fast sämtlichen Kranken dieser Art in der Lage, bei der Magenuntersuchung abnorm hohe Salzsäurewerte nachzuweisen. Auch konnte ich die Beobachtung machen, daß mehrere der von mir untersuchten Phosphaturiker dieser Kategorie die Stigmata der Vagotonie in mehr oder weniger ausgesprochener Form zeigten.

Der ätiologische Zusammenhang zwischen Phosphaturie und Hyperacidität geht im übrigen bei diesen Fällen auch aus der Beobachtung hervor, daß wenn es gelingt, die Hyperacidität zu unterdrücken, auch die Harntrübung sofort und evtl. dauernd schwindet. Ein besonders schlagendes Beispiel bietet folgender von mir vor kurzem beobachtete Fall:

Ein 43jähriger Mann G. R. leidet seit Jahren an Magendarmbeschwerden, die eine Zeitlang auf das Bestehen einer chronischen Cholelithiasis bezogen worden waren, bei näherer Untersuchung im Krankenhaus aber auf ein Magengeschwür zurückgeführt werden. Gleichzeitig gibt der Patient an, seit langer Zeit einen trüben, zeitweise milchig aussehenden Harn zu lassen. Tatsächlich ist der Harn während der Beobachtung im Krankenhaus dauernd alkalisch, stark getrübt und enthält massenhaft Phosphate und Carbonate. Die Untersuchung des Magens mittels Probefrühstücks ergibt: Ges.-Acid. 94, fr. HCl 69. Wegen der Hyperacidität und eines suspekten Röntgenbefundes wird der Patient laparatomiert, wobei sich ein Ulcus der kleinen Kurvatur findet. Die Gastroenterostomie hat prompten Erfolg, Patient wird völlig beschwerdefrei. Eine später vorgenommene Magenuntersuchung ergibt eine Ges.-Acid. von 49, fr. HCl 20, und die Harntrübung bleibt dauernd geschwunden.

Bei der ursächlichen Bedeutung der Hyperacidität erklärt sich auch der günstige Einfluß des Atropins in diesen Fällen von Phosphaturie. Umber konnte zeigen, daß es schon beim Gesunden gelingt, die Harnacidität durch Atropin zum Ansteigen zu bringen und daß man auf diesem Wege beim Phosphaturiker eine Aufhellung des trüben Harns bewirken kann.

Bei der als sexuelle Phosphaturie bezeichneten Abart der uns beschäftigenden Anomalie ist bisher zu wenig untersucht worden, inwieweit es sich tatsächlich um eine selbständige Gruppe handelt, die sich nicht in den besprochenen Komplex einreihen läßt. Nach älteren Schilderungen hat es zwar den Anschein, als handele es sich dabei um Kranke, deren Leiden sich auf das Gebiet der Genitalsphäre beschränkt. Teils sind es Sexualneurastheniker, teils organisch Kranke mit Gonorrhoe, Prostataaffektionen usw. Bei den Patienten der letztgenannten

Kategorie wird man zunächst natürlich an eine bakterielle Phosphaturie denken müssen, die, wie schon bemerkt, mit unserem Thema nichts zu tun hat. Für die richtige Bewertung dieser Fälle handelt es sich also zuvörderst darum, das Vorhandensein einer alkalischen Harngärung auszuschließen.

Der von Oppenheim ausgesprochene Gedanke, daß das Sekret der Prostata sowie Schleim und Eiter eine alkalische Harnreaktion bewirken können, ist bereits von Ullmann widerlegt worden, der darauf hinwies, daß das aus diesen Quellen stammende Quantum Alkali für das Zustandekommen einer alkalischen Harnreaktion nicht genügend sei. Nach meinen eigenen Erfahrungen — und ich befinde mich hier in Übereinstimmung mit Klemperer — gehören die Sexualneurastheniker mit Phosphaturie meist wohl in die gleiche Gruppe wie die oben geschilderten Fälle.

So konnte ich erst vor kurzem einen Patienten mit typischer sexueller Neurasthenie untersuchen, der zeitweise einen trüben Phosphatharn entleerte und neben Zeichen von Vagotonie eine erhebliche Hyperacidität aufwies.

Es wird sich somit empfehlen, in Zukunft bei allen Fällen von sog. sexueller Phosphaturie zur Klärung dieser Krankheitsgruppe jedesmal die Magensaftverhältnisse auch dann zu untersuchen, wenn keinerlei Beschwerden, die auf eine Hyperchlorhydrie hinweisen, vom Patienten geäußert werden, zumal es ja im Wesen des Neurasthenikers liegt, seine ganze Aufmerksamkeit auf eine so augenfällige Anomalie wie die hartnäckige Harntrübung zu konzentrieren.

Auf der andern Seite soll aber bereits hier darauf hingewiesen werden, daß nach meinen Erfahrungen auch die Kranken, die an der später zu besprechenden Phosphaturie mit vermehrter Kalkausscheidung leiden, über gewisse Beschwerden von seiten des Urogenitalapparates klagen, die es wahrscheinlich machen, daß ein Teil der früher zu der Kategorie der sexuellen Phosphaturie gezählten Patienten, wie wir sehen werden, in Wirklichkeit in diese zweite Gruppe gehört.

Sehen wir vorläufig hiervon ab, so gelangen wir zunächst einmal zu dem Resultat, daß es sich bei einem beträchtlichen Teil der zur endogenen Phosphaturie gehörigen Fälle hinsichtlich der Phosphattrübung letzten Endes nur um eine symptomatische Erscheinung handelt, deren Ursprung in einer Störung der Magensaftsekretion liegt. Der Zusammenhang mit der neuropathischen Konstitution, die die Träger dieses Leidens häufig zeigen und auf den schon Peyer aufmerksam gemacht hatte, würde demnach hinsichtlich der Anomalie des Harns hier nur ein mittelbarer sein und zwar auf dem Umwege über die Hyperacidität, die sich ihrerseits mit Vorliebe bei konstitutionell-nervösen Individuen findet. Es ist daher unberechtigt, bei diesen Fällen in der Phosphaturie als solcher eine selbständige Konstitutionsanomalie zu erblicken und dies etwa mit der von Ullmann vorgeschlagenen Bezeichnung „phosphatische Diathese“ zum Ausdruck zu bringen.

Schließlich dürfte noch eine ganz kleine Gruppe von Phosphaturikern

mit verminderter Harnacidität existieren, bei denen keine Hyperacidität besteht und wo vorläufig als einzige Erklärung die Eigentümlichkeit der Nieren in Betracht kommt, dauernd einen alkalischen oder amphoter reagierenden Harn zu sezernieren. v. Noorden, der diese Fälle als „konstitutionelle Alkalinurie“ bezeichnet, neigt in der Entscheidung der Frage, ob dies mehr auf einer Sekretionsneurose der Niere oder auf der Erhöhung der Blutalkalescenz beruhe, mehr zur Annahme der letzteren Möglichkeit. Auf sie hatte bekanntlich schon Leo hingewiesen. Sicher ist zweifellos, daß, wie v. Noorden hervorhebt, bereits beim Gesunden die Größe der Harnacidität individuelle Schwankungen zeigt.

Hier seien noch einige Bemerkungen über die Eigentümlichkeiten der Harntrübung beim Phosphaturiker angefügt. Neben der mehr oder weniger ausgesprochenen Trübung des Harns und der Bildung eines massigen Bodensatzes zeigt der Harn des Phosphaturikers häufig als besonderes Phänomen das Vorhandensein eines irisierenden Häutchens. Das Zustandekommen dieses Häutchens, das dem Patienten häufig selbst auffällt und sich zu bilden pflegt, wenn der Harn einige Zeit an der Luft steht, ist in jüngster Zeit von Lichtwitz näher studiert worden. Dieser Autor, der in dem Handbuch von Kraus-Brugsch diese Erscheinung durch vorzügliche Abbildungen veranschaulicht und dem wir wertvolle Studien über die Phosphaturie verdanken, fand, daß das Häutchen des Phosphatharnes aus geronnenen Kolloiden besteht, in denen sich erst sekundär die Phosphatkrystalle abscheiden. Ferner ist zu bemerken, daß Fälle vorkommen, wo der Harn selbst zwar klar bleibt und keinen Bodensatz zeigt, trotzdem aber ein Oberflächenhäutchen entsteht, das bei der mikroskopischen Untersuchung das reichliche Vorhandensein von schön ausgebildeten Phosphatkrystallen erkennen läßt. Diese Tatsache zeigt bereits, daß die Kolloidgerinnung eine wesentliche Rolle bei dem Ausfallen des krystallinischen Sedimentes spielt.

Weiter ist zu beachten, daß nach Lichtwitz der Bodensatz des Harns nach Zusatz von Säure sich sofort löst, während zur Lösung des Häutchens erheblich längere Zeit erforderlich ist. Übrigens entsteht das Oberflächenhäutchen stets nur in alkalischem, dagegen niemals in saurem Harn.

Was den chemischen Charakter der Oberflächenhaut anlangt, so machte Lichtwitz die Erfahrung, die ich aus eigener Beobachtung bestätigen kann, daß sich dieselbe mit Äther lösen läßt, es sich also um eine lipoide Substanz handelt. Dieselbe ist in nur ganz minimaler Menge im Harn vorhanden und konnte daher bis jetzt nicht näher untersucht werden.

Für die Frage des Ausfallens der Phosphate ist die Gegenwart dieser Kolloide augenscheinlich von der größten Bedeutung. Wird nämlich ein Phosphaturikerharn, der klar entleert wird, ausgeäthert, so beobachtet man einmal, daß die mit Äther behandelte Harnportion auch nach längerem Stehen keine Häutchenbildung zeigt und daß zweitens diese Harnprobe bisweilen kurz nach der Ausätherung eine Trübung aufweist, während der nichtbehandelte Harn erst später ein Aus-

fallen von Phosphaten erkennen läßt. Damit ist gezeigt — und dies ist für die Frage der Entstehung der Harnsedimente eine wichtige Erkenntnis —, daß die Entstehung der Phosphattrübung mit kolloidalen Vorgängen in enger Verbindung steht. Es ist unzweifelhaft, daß die genannte ätherlösliche Substanz in alkalisch reagierendem Harn für die Lösung der Salze die Funktion eines Schutzkolloides ausübt. Nicht entschieden nach Lichtwitz ist bisher die Frage, ob das in Betracht kommende Lipoid nur in alkalischen Harn übergeht oder im sauren Harn rasch zerstört wird. Beim Pflanzenfresser ist nebenbei gesagt die Häutchenbildung eine physiologische Erscheinung.

Wir haben oben gesehen, daß die auf alkalischer Harngärung beruhende Phosphattrübung nicht in das Gebiet der eigentlichen Phosphaturie gehört. Finden sich daher im Sediment die charakteristischen Krystalle der phosphorsauren Ammoniakmagnesia, so ist bereits damit im allgemeinen der bakterielle Charakter der Phosphaturie bewiesen. Es ist jedoch irrig, wie an dieser Stelle gegenüber Klemperer betont werden soll, generell aus dem Vorhandensein von Tripelphosphaten in einem Harn eo ipso den Schluß zu ziehen, daß es sich nicht um eine endogene Phosphaturie handelt. Es liegt auf der Hand, daß die dauernde Ausscheidung eines alkalischen Harns, der noch dazu oft infolge der bereits zum Teil in den Harnwegen erfolgenden Bildung von krystallinischem Sediment zu einer mechanischen Reizung und Schädigung der Blasenschleimhaut führt, die Entwickelung von Keimen begünstigt, so daß es nicht selten zu einer alkalischen Cystitis kommt. In der Tat zeigen denn auch manche Phosphaturiker zeitweise die auf die Harngärung hinweisenden Sargdeckelkrystalle. Dies gilt nicht nur für die besprochene Gruppe der konstitutionellen Phosphaturie, sondern, wie hier vorweg genommen sei, auch für die noch zu erörternde Kategorie mit erhöhter Kalkausfuhr.

Es ist also daraus der Schluß zu ziehen, daß es beim Bestehen einer bakteriellen Zersetzung erst einer eingehenden Prüfung bedarf, um festzustellen, ob sich nicht evtl. hinter der amoniakalischen Gärung eine echte Phosphaturie verbirgt.

Wir gehen nunmehr zu der zweiten Form der endogenen Phosphaturie über, die durch eine vermehrte Ausscheidung der Erdalkalien, speziell des Kalkes ausgezeichnet ist. Genauere Kenntnisse über diese Anomalie wurden erst in den letzten Jahren gesammelt, namentlich haben sich die Pädiater eingehend mit ihr beschäftigt. Obschon sie noch viel des Rätselhaften enthält, das einer weiteren Klärung bedarf, läßt sich immerhin heute bereits ein gewisses Fazit aus den bisher vorliegenden Erfahrungen ziehen.

In Übereinstimmung mit Sendtner, dem Entdecker dieser Stoffwechselstörung, haben vor allem zunächst Soetbeer sowie Tobler bestätigt, daß ein Teil der Fälle mit Phosphattrübung des Harns auf vermehrter Kalkausscheidung durch die Nieren beruht. Tobler gab dieser Stoffwechselanomalie den Namen Calcariurie.

Das Studium der Calcariurie, das zunächst an Kindern erfolgte, ergab das übereinstimmende Resultat, daß die Kalkwerte des Harns abnorm hoch sind, daß aber im übrigen der Mineralstoffwechsel nicht von der Norm abweicht und daß speziell die Phosphorsäure nicht in vermehrter Menge ausgeschieden wird. Soetbeer hat daher mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß die Relation $P_2O_5$: CaO eine charakteristische Verschiebung zugunsten des Kalkes erfährt. So fand er anstatt 12:1 beim Normalen in seinem Fälle den Quotienten 4:1, und in einem Falle von Soetbeer und Krieger bestand in einer besonders trüben Harnportion sogar das Verhältnis 1,5:1.

Schon an dieser Stelle ist zu sagen, daß sich auch in allen später gemachten Beobachtungen die Tatsache bestätigt hat, daß beim Calcariuriker regelmäßig eine quantitative Verschiebung der Ausscheidungen in der angedeuteten Form stattfindet, daß also die Phosphorsäurewerte im Gegensatz zum Calcium annähernd normal bleiben. Oder vielmehr, wenn wir ganz korrekt sein wollen, müssen wir auf Grund der später zu besprechenden neuen Beobachtungen sagen: die $P_2O_5$-Ausscheidung bleibt bei der Calcariurie weit hinter der Ca-Ausscheidung zurück.

Nebenbei bemerkt sind die Werte für den Quotienten $P_2O_5$ : CaO auch beim Gesunden nicht etwa eine konstante Größe, vielmehr können sie von dem Soetbeerschen Wert 1:12 zum Teil ganz erheblich abweichen. So fand Umber bei einem Gesunden 1:42, und in mehreren eigenen Beobachtungen an normalen Menschen betrug der Quotient 1:9,2 bis 1:8. Es spielt dabei natürlich der Einfluß der Zusammensetzung der Nahrung eine große Rolle.

Die Steigerung der Ca-Werte des Harns, die bei manchen Patienten eine ganze exorbitante Erhöhung zeigen können, so in meinen eigenen Fällen bis zu 1,2 p. die, erklärt bei den niedrigen Phosphorsäurewerten ohne weiteres die Entstehung von Trübungen und Sedimenten im Harn, da wie schon oben gesagt, nicht genügend Säure vorhanden ist, um die vermehrte Ca-Menge in Form saurer Salze in Lösung zu halten.

Untersucht man das Sediment derartiger Harne, so findet man den Kalk namentlich in Form des Dicalciumphosphates, ferner Calciumcarbonat und Calciumoxalat. Krystallinische Abscheidungen von Magnesiumsalzen sind augenscheinlich sehr selten. Das Vorkommen von Tripelphosphatkrystallen gehört zwar nicht zu dem Bilde der Calcariurie. Doch kann sich dasselbe, wie schon oben auseinander gesetzt wurde, beim gleichzeitigen Bestehen einer alkalischen Cystitis (z. B. in einem der von mir beobachteten Fälle) vorübergehend hinzugesellen.

Was die Reaktion des Harns bei Calcariurie anlangt, so wird im allgemeinen von alkalischem Harn berichtet. Doch hat diese Regel Ausnahmen. Auch in sauren Harnen können sich nämlich Niederschläge von Calciumphosphat bilden, wie auch Lichtwitz hervorhebt, ja es hat den Anschein, als wenn manche Formen von Calcariurie, wie wir sehen werden, sogar mit einer gewissen Hartnäckigkeit an der Produktion eines zum Teil sogar stark sauren Harnes festhalten.

Diese Harne zeigen oft ein recht reichliches Sediment, das zwar selbstverständlich keine Carbonate, dafür aber in um so größerer Menge Phosphate und Oxalate enthält. Auffallend ist dabei der sprunghafte Wechsel der Menge des Sedimentes sowie auch seiner Zusammensetzung. Überhaupt ist es, wie neuere Beobachtungen zeigen, schwer zu sagen, welches eigentlich die Bedingungen sind, unter denen es zum Ausfallen der Salze kommt.

Das eine ist jedenfalls sicher, daß der hohe Ca-Gehalt des Harns allein hierfür nicht genügt. Wir kennen nämlich Zustände, die mit der Calcariurie nichts zu tun haben und bei denen ganz enorme Kalkmengen durch die Nieren ausgeschieden werden, ohne daß es zur Trübung des Harns zu kommen braucht. So fanden Gerhardt und Schlesinger z. B. bei einem Diabetiker eine tägliche CaO-Ausscheidung bis zu 1,82. Auf der andern Seite konnten wir auch bei Calcariurie feststellen, daß an manchen Tagen eine Harntrübung vermißt wurde, an denen die Ca-Werte nicht niedriger waren als an andern Tagen, wo bei den gleichen oder sogar etwas niedrigeren Werten reichliche Sedimentbildung auftrat.

Zum Beispiel ergab die Beobachtung an einem unserer Fälle:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 12. VII. | 0,95 CaO | 2,9 $P_2O_5$, | wenig Bodensatz; Reakt. sauer. | |
| 14. VII. | 0,95 „ | 2,4 „ „, | viel Bodensatz, Harn trübe, Reakt. alk. | |
| 16. VII. | 0,92 „ | 2,5 „ „, | viel Bodensatz, Harn klar | Reakt. sauer |
| 17. VII. | 1,15 „ | 2,1 „ „, | Harn klar, kein Bodensatz | |
| 19. VII. | 0,98 „ | 2,7 „ „, | Harn klar, kein Bodensatz | |

Man hat daran gedacht, die Größe des Quotienten $CaO : P_2O_5$ für das Auftreten der Harntrübung verantwortlich zu machen und es ist im allgemeinen zweifellos richtig, daß im großen und ganzen die Neigung zur Entstehung von Phosphatniederschlägen eine um so größere ist, je niedriger die $P_2O_5$-Werte sind. Im einzelnen jedoch hat sich gezeigt, daß sich aus der Größe des Quotienten allein diese Frage nicht erklären läßt. So weist z. B. Tobler darauf hin, daß bei dem niederen Quotienten von 1 : 3,7 sein Patient einen klaren Harn entleerte und ebenso ein gesunder Kontrollfall mit dem Verhältnis von 1 : 4,7 keine Trübung zeigte, während gleichartige Portionen der Phosphaturiker meist trübe waren. In dem gleichen Sinne sprechen die Untersuchungen von Renvall am Gesunden, ferner die Mitteilung von Kittlitz (Klemperer), die sich auf Phosphaturiker bezieht.

Lichtwitz hat dann, ausgehend von der Überlegung, daß man zur Klärung der Frage das Verhältnis

$$\frac{\text{Mononatriumphosphat} + \text{Dinatriumphosphat} : \text{CaO}}{\text{Dinatriumphosphat}}$$

berücksichtigen müsse, Untersuchungen darüber angestellt, wie sich künstlich zusammengesetzte Gemische von wäßrigen Mono- und Dinatriumphosphatlösungen bei gleichem P-Gehalt in bezug auf ihre Reaktion und bei Zusatz gleicher Mengen Chlorcalciumlösung hinsichtlich

des Auftretens von Trübungen und Bodensatzbildung verhalten. Zur Illustration sei die aus der Arbeit von Lichtwitz entnommene Tabelle hier wiedergegeben*).

**Tabelle I.**

| $NaH_2PO_4$-Lösung $cm^3$ | $Na_2HPO_4$-Lösung $cm^3$ | Reaktion gegen Lackmus | Wasserstoffionenkonzentration | 5 $cm^3$ Chlorcalcium-Lösung | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Nr. I | Nr. II |
| 4,5 | 0,5 | sauer | $5.10^{-6}$ | Nach einigen Stunden Krystalle | |
| 4,0 | 1,0 | sauer | $2.10^{-6}$ | nach 6 Minut. Krystalle | Opalescenz, bald Niederschlag |
| 3,5 | 1,5 | sauer | $1{,}5.10^{-6}$ | mäß. Nd. | nach einigen Minuten ger. Bodensatz |
| 3,0 | 2,0 | sauer | $3.10^{-7}$ | „ | |
| 2,5 | 2,5 | amphoter | $4\text{-}10^{-7}$ | „ | |
| 2,0 | 3,0 | alkalisch | — | „ | anfangs Opalescenz, nach einigen Min. feinflockiger Nd. |
| 1,5 | 3,5 | alkalisch | — | „ | |
| 1,0 | 4,0 | alkalisch | — | „ | |
| 0,5 | 4,5 | alkalisch | — | „ | |

Diese Versuche zeigen also, daß es auch bei saurer Reaktion bei der gleichen Konzentration, in der sich die $P_2O_5$ und der Kalk im Harn befinden, zur Bodensatzbildung kommt.

Dies deckt sich mit den praktischen Erfahrungen bei Phosphaturie. Insbesondere zeigen meine eigenen Erfahrungen bei zwei Fällen von Calcariurie, daß, wie bereits bemerkt, sogar intensiv saure Reaktion (Lackmus) das Vorhandensein krystallinischer Niederschläge keineswegs ausschließt. So fand sich z. B. noch bei einer Titrationsacidität von 38,0 nach Folin ein reichlicher Bodensatz aus Phosphatdrusen und Oxalatkrystallen bestehend. Geht die Acidität noch höher herauf, so nimmt allerdings die Neigung zur Bodensatzbildung nach unsern Erfahrungen ab, wie folgende Tabelle zeigt.

| | CaO | $P_2O_5$ | Reakt. Folin | Bodensatz |
|---|---|---|---|---|
| 1. X. | 1,039 | 5,08 | 38,0 | viel |
| 2. X. | 0,862 | 4,38 | 65,2 | kein |
| 3. X. | 0,703 | 4,92 | 45,6 | wenig |
| 4. X. | 0,730 | 3,64 | 64,8 | kein |
| 5. X. | 0,955 | 5,14 | 49,2 | etwas |

Im allgemeinen wird man also Lichtwitz beipflichten müssen, daß für die Entstehung der Niederschlagsbildung noch andere Momente als die Reaktion und die Konzentration in Frage kommen und daß außerdem sicher das Verhalten der Kolloide des Harns dabei eine maßgebende Rolle spielt. Dafür spricht auch schon die oben genannte Tatsache, daß nach Beseitigung gewisser Lipoide des Harns Trübungen entstehen.

*) L. löst zu diesem Zweck in je 750 ccm dest. Wasser 6,7 g $NaH_2PO_4$ 1 $H_2O$ resp. 17,22 g $Na_2HPO_4$ 12 $H_2O$. Die $CaCl_2$-Lösung I enthält in 750 ccm Aqua dest. 1,58 g $CaCl_2 = 0{,}80$ g CaO; die $CaCl_2$-Lösung II enthält in der gleichen Menge Aqua dest. 0,65 g $CaCl_2 = 0{,}33$ g CaO.

Eine schon erwähnte Erscheinung, die offenbar streng an die alkalische Reaktion des Harnes gebunden ist, ist das Auftreten des Oberflächenhäutchens. Auch wird die Art des Harnsedimentes insofern durch die Reaktion des Harns beeinflußt, als im sauren Harn das Sediment krystallinisch ist und aus schön ausgebildeten Drusen von Dicalciumphosphat und Calciumoxalat zu bestehen pflegt, während es wie auch in unsern Fällen bei alkalischer Reaktion amorph ist und in wechselnder Menge Calciumcarbonat zu enthalten pflegt. Wir werden später nochmals Gelegenheit haben, auf die Frage der Harnacidität bei der Calcariurie einzugehen.

Stoffwechseluntersuchungen haben ergeben, daß in der Ausscheidung der Erdalkalien bei dieser Form der Phosphaturie wesentliche Abweichungen von der Norm bestehen. Bekanntlich wird normaler Weise, wie wir namentlich seit den Untersuchungen von Forster wissen, der größte Teil des vom Dünndarm resorbierten Kalkes durch den Dickdarm ausgeschieden, während nur ein kleiner Teil den Körper durch die Nieren verläßt. Dieser Anteil beträgt etwa 5 bis 10 Proz., nach anderen Forschern (v. Noorden-Belgardt, Umber) bis zu 29 Proz.

Dieses Verhalten ist bei der Calcariurie, wie Soetbeer zuerst fand, in dem Sinne gestört, daß die Vermehrung der Harnkalkwerte auf Kosten der Kalkausscheidung durch den Darm erfolgt, daß also der Kalkgehalt des Kotes herabgesetzt ist, und Tobler konnte bei einem 12 jährigen Mädchen mit Phosphaturie in einem exakten Stoffwechselversuch unter Vergleich mit einem normalen Kontrollfall sogar feststellen, daß die Patientin in einer viertägigen Versuchsperiode um genau ebensoviel weniger Kalk durch den Darm ausschied, als dem Plus im Harn entsprach (1,56 gegenüber 1,53 CaO).

Soetbeer hat auf diesem für die Calcariurie charakteristischen Antagonismus zwischen intestinaler und renaler Kalkausscheidung seine Hypothese von der kausalen Bedeutung der Dickdarmstörung für die Entstehung der Phosphaturie aufgebaut. Hiervon wird weiter unten noch zu sprechen sein.

Auch die späteren Stoffwechseluntersuchungen von Umber und mir haben diese Eigentümlichkeit der verminderten Kalkausscheidung durch den Darm bestätigt. Insbesondere zeigte sich, daß auch beim Erwachsenen das gleiche gegensätzliche Verhalten zwischen den Harn- und den Kotkalkwerten zu finden ist.

Es dürfte demnach heute nicht mehr zweifelhaft sein, daß diese Eigentümlichkeit der Verminderung der Kalkausscheidung durch den Darm zum Wesen des Krankheitsbildes gehört.

Anders steht es dagegen mit gewissen Einzelfragen auf diesem Gebiete, die eine verschiedene Beantwortung gefunden haben.

Um die Frage zu klären, wie sich die Kranken mit Calcariurie gegenüber einem vermehrten Angebot von Kalk in der Nahrung verhalten, hat als erster Tobler seinen Patienten ein bestimmtes Quantum kohlensauren Kalks als Zulage zur Nahrung verabfolgt mit dem Resul-

tate, daß sowohl bei den zwei Patienten wie bei dem Kontrollfall eine Kalkretention stattfand, allerdings bei letzterem in einem höheren Grade als bei den Calcariurien.

Umber hat dann ferner einen Stoffwechselversuch an einem Calcariuriker angestellt, dem er unter Kontrolle mit einem Normalfall nach einer dreitägigen Vorperiode mit kalkarmer Diät während weiterer drei Tage täglich 0,31 CaO als Aqua calcis verabreichte. Es zeigte sich, daß der Calcariuriker sich während der Dauer der Kalkzufuhr insofern anders als der Normale verhielt, als bei ihm weder im Harn noch im Kot eine Steigerung der Ca-Werte zu finden war, während die Kontrollperson von der Kalkzulage 0,249 CaO mit dem Darm ausschied. Umber schließt hieraus, daß bei der Phosphaturie im Gegensatz zum Gesunden zunächst eine Retention des durch die Nahrung zugeführten Kalkes erfolgt, der erst allmählich durch die Nieren abgeführt wird und damit die höheren Harnkalkwerte erklärt.

Dieser Versuch Umbers und seine Interpretation ist in mehr als einer Beziehung anfechtbar. Einmal ist die CaO-Ausscheidung seines Patienten, wie schon Dünner gezeigt hat, nicht gesteigert (die tägliche Menge beträgt nur 0,236), auch ist es unrichtig, aus dem Werte des Quotienten $CaO : P_2O_5$, der bei dem Umberschen Fall 1 : 29 beträgt, wie Dünner es tut, zu folgern, daß trotzdem eine Phosphaturie bestehe, denn derartige Quotienten kommen sogar in noch viel ausgesprochenerer Verschiebung auch beim Gesunden vor (vgl. die Untersuchungen von Renvall). Sodann fehlt, wie Dünner mit Recht hervorhebt, die Nachperiode, durch die erst der Nachweis hätte geliefert werden müssen, daß die retinierte Ca-Menge tatsächlich durch die Nieren und nicht durch den Darm ausgeschieden wurde. Vor allem aber ist der Einwand zu erheben, daß die ganze Versuchsanordnung zu wenig den komplizierten Verhältnissen des Kalkstoffwechsels im allgemeinen Rechnung trägt.

Wir wissen nämlich durch Untersuchungen aus der Noordenschen Schule (Herxheimer), daß der normale Organismus große Mengen von Kalk, die ihm in Form anorganischer Salze per os zugeführt werden, längere Zeit zurückzuhalten vermag. So konnte Herxheimer in einem Selbstversuch die Beobachtung machen, daß bei täglicher Verabreichung von Kalk als Carbonat von den während einer Woche eingeführten 68,4 g CaO im Harn und Kot zunächst nur insgesamt 52,5 g erschienen, so daß also die Ca-Retention die enorme Menge von 15,9 g in 7 Tagen betrug.

Später hat dann Voorhoeve in sorgfältigen Studien darauf hingewiesen, wie ungemein kompliziert die Frage des Calciumstoffwechsels hinsichtlich der Ausscheidung des alimentär zugeführten Kalkes ist und wie auch namentlich bei der Auswahl der normalen Kontrollpersonen größte Vorsicht am Platze ist, wenn man nicht Trugschlüssen zum Opfer fallen will, eine Bemerkung, die ich vollinhaltlich bestätigen kann.

Auch beim Gesunden spielen offenbar das Alter, der Ernährungszustand und besonders die Frage, ob in der dem Stoffwechselversuch

vorangehenden Periode eine kalkreiche oder kalkarme Nahrung gegeben wurde, eine bedeutsame Rolle. Weiter ist bei diesen Untersuchungen zu berücksichtigen, daß die Eliminierung des durch die Nahrung zugeführten Plus an Kalk ziemlich langsam vor sich geht. Auch läßt sich im einzelnen Fall schwer übersehen, wie die Resorptionsbedingungen im Darm beschaffen sind. Abgesehen von den Säureverhältnissen des Magensaftes spielen hier die Reaktion des Dickdarminhaltes sowie die Menge der im Darm vorhandenen Fettsäuren, wie von pädiatrischer Seite hervorgehoben worden ist, eine Rolle. Alles dies zeigt, mit wie außerordentlicher Vorsicht alle derartigen den Kalkstoffwechsel betreffenden Untersuchungen zu behandeln sind.

Meine eigenen im Arch. f. klin. Med. Bd. 122 veröffentlichen Untersuchungen haben nun in mancher Beziehung abweichende Resultate ergeben, weshalb an dieser Stelle näher auf sie eingegangen werden soll. Es handelte sich um zwei Zwillingsbrüder von 17 Jahren mit typischer Calcariurie. Beide Fälle zeichneten sich durch besonders hohe Harnkalkwerte bei Beginn der Beobachtung aus, sie schwankten zunächst um 1,0 g CaO pro die. Um die obenerwähnten Fehlerquellen bei der Beurteilung des Kalkstoffwechsels sorgfältig auszuschalten, wurden die Untersuchungen auf eine möglichst lange Zeit ausgedehnt, dieselbe belief sich auf mehrere Monate.

Bei der Wahl der Kontrollpersonen wurde außer auf genau gleiche Kost vor allem auch darauf gesehen, daß sie ungefähr das gleiche Alter hatten und ferner bezüglich Bewegung und Ruhe genau die gleichen Bedingungen erfüllten, wie der in den Versuch eingestellte Patient. Auf die Bedeutung des letztgenannten Punktes hat nament- Hoppe-Seyler hingewiesen. Auch im Verhalten des Körpergewichtes mußte der Kontrollfall dem Calcariuriker genau konform gehen. Aus der ausführlichen Darstellung im Arch. f. klin. Med. seien hier auszugsweise einige Daten in Tabellenform wiedergegeben.

**Tabelle II.**

| | Kontrollfall | | | | Calcariurie W. H. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Datum | Kot-CaO | Harn-CaO | Summa | Gesamt-CaO pro Tag | Kot-CaO | Harn-CaO | Summa | Gesamt-CaO pro Tag | |
| 20.—25. VII. | 4,650 | 2,077 | 6,727 | 1,121 | 4,452 | 5,883 | 10,335 | 1,722 | kalkarme Diät |
| 26.—31. VII. | 4,896 | 1,882 | 6,778 | 1,129 | 4,518 | 5,827 | 10,345 | 1,724 | |
| 1.— 5. VIII. | 4,645 | 1,599 | 6,244 | 1,248 | 4,290 | 4,492 | 8,782 | 1,756 | |
| 1.— 3. X. | 11,726 | 1,535 | 13,261 | 4,420 | 9,427 | 1,864 | 11,291 | 3,763 | kalkreiche Diät |
| 4.— 6. X. | 13,374 | 1,481 | 14,855 | 4,951 | 9,319 | 1,747 | 11,066 | 3,688 | |
| 10.—16. X. | 27,496 | 2,761 | 30,257 | 4,322 | 20,375 | 3,620 | 23,995 | 3,427 | |

Ein Blick auf die Zusammenstellung läßt erkennen, daß im Verhalten der Kalkausscheidung dieses Calcariurikers zunächst zwei verschiedene Phasen unterschieden werden müssen, je nachdem sich die Calcariurie auf ihrem Höhepunkt befindet und abnorm hohe Kalkmengen

mit dem Harn ausgeschieden werden oder eine spätere Periode untersucht wird, in der die Calcariurie im Schwinden begriffen ist und die CaO-Werte des Harns sich der Norm nähern.

In der ersten Periode stehen die Kalkwerte des Kotes nur unbeträchtlich hinter denen des Kontrollfalles zurück. Jedenfalls kann von einer Kompensation der vermehrten Harnausfuhr durch verminderte Darmausscheidung keine Rede sein. In diesem Stadium scheidet also der Patient mit Phosphaturie mehr Kalk aus als der Gesunde. Später, wo eine entschiedene Besserung zu konstatieren ist, tritt das umgekehrte Verhalten zutage. Hier bleiben die Kotkalkwerte ganz erheblich hinter denen des Normalen zurück, so daß infolge der gleichzeitig sich vermindernden Harnkalkzahlen die totale Kalkausfuhr wesentlich kleiner als beim Gesunden ausfällt.

Mit anderen Worten: Zur Zeit der Besserung des Zustandes kommt es beim Calcariuriker zu einer Retention von Kalk. Die gleiche Beobachtung ließ sich bei einem zweiten Fall von Calcariurie, dem Bruder des ersten Patienten, machen (vgl. die ausführliche Veröffentlichung im Arch. f. kl. Med.).

Damit ist bewiesen, daß unsere Fälle sich in dieser Frage anders als die Patienten Toblers verhalten, teilweise auch im Widerspruch zu Umber stehen. Während Tobler wie schon gesagt ein fast mathematisch genaues Korrespondieren zwischen der vermehrten Harnausfuhr und der verminderten Kalkausscheidung durch den Darm feststellte, ist in unseren Fällen von diesem Verhalten nichts zu bemerken. Hierin unterscheiden sich unsere Resultate auch von dem Phosphaturiker Umbers, der ebenfalls erheblich weniger Ca durch den Darm ausschied (0,283) als sein Normalfall (0,447).

Wir haben dann, um die Umbersche Behauptung auf ihre Gültigkeit für unsere Fälle zu prüfen, weiter untersucht, wie sich die Phosphaturie gegenüber größerer Mengen alimentär zugeführten Kalks verhält. Es erschien indessen bei diesem Versuch zweckmäßiger und zwar im Interesse der Nachahmung natürlicher Verhältnisse, statt einer einmaligen Zulage von Kalk zur Nahrung für längere Zeit eine kalkreiche Diät (2 l Milch und 6 Eier pro Tag) zu geben.

Wie die Tabelle II zeigt, findet tatsächlich, wie schon bemerkt, auch in diesem Falle eine starke Zurückhaltung von Kalk im Körper des Calcariurikers statt.

**Tabelle III.**

| | Kontrolle | | | | Calcariurie H.H. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Datum | Kot-CaO | Harn-CaO | Summa | Gesamt-CaO pro Tag | Kot-CaO | Harn-CaO | Summa | Gesamt-CaO pro Tag | |
| 4.— 6. X. | 13,374 | 1,481 | 14,855 | 4,951 | 10,894 | 2,661 | 13,555 | 4,518 | kalkreiche Diät |
| 10.—16. X. | 27,496 | 2,761 | 30,257 | 4,322 | 25,534 | 5,855 | 31,389 | 4,487 | |
| 3.— 6. XII. | 6,723 | 1,237 | 7,960 | 1,990 | 2,667 | 1,633 | 4,300 | 1,075 | kalkarme Diät |

Der Ausfall dieses Versuches liefert demnach, wie es zunächst scheint, eine Bestätigung für die Auffassung Umbers. Die letztere erscheint jedoch in neuem Lichte, wenn wir die an dem zweiten Fall von Calcariurie (H. H.) gewonnenen Erfahrungen hinzunehmen. Hierüber gibt Tab. III Aufschluß. Auch hier erkennen wir in gleicher Weise wie bei dem ersten Fall, daß zwar die Kalkausscheidung durch den Darm, und hier in höherem Grade wie bei dem ersten Patienten, vermindert ist, ohne daß wiederum indessen ein strikter Parallelismus zwischen Verminderung der Kotwerte und Ansteigen der Harnzahlen besteht. Das Wesentliche aber ist, daß es hier ebenfalls während der Periode der Besserung der Phosphaturie zu einer erheblichen Kalkretention kommt, obschon gerade in diesem Zeitabschnitt (3. bis 6. XII.) im Gegensatz zu der vorhergehenden Periode eine kalkarme Kost gereicht wurde.

Dies Resultat erscheint deshalb bemerkenswert, da es auf der einen Seite zeigt, daß der Phosphaturiker zwar in der Tat im Vergleich zum Gesunden die ausgesprochene Neigung hat, Kalk zu retinieren; auf der andern Seite lassen aber die Untersuchungen erkennen, daß diese Eigenschaft, soweit unsere Fälle in Betracht kommen, nur in dem Stadium in die Erscheinung tritt, wo die Calcariurie eine Besserung zeigt und der Ausheilung nahe ist. Im Zusammenhang mit der Tatsache, daß der Calcariuriker in der ersten Zeit mehr Kalk als der Gesunde ausscheidet, ist diese Erscheinung durchaus plausibel. Man hat also in unseren Fällen ein gegensätzliches Verhalten in dieser Frage zu unterscheiden, je nach dem Krankheitsstadium, in welchem man Patienten unserer Art untersucht.

Völlig abweichend von dem Umberschen Resultat gestalten sich unsere Ergebnisse im Hinblick auf die Hypothese, daß sich die Calcariurie aus der verzögerten Ausscheidung des vorher retinierten Kalkes erkläre. Hiervon ist in diesen Fällen nichts zu konstatieren. Im Gegenteil, gleichzeitig mit dem Einsetzen der Retention sinken die Kalkwerte des Harns. Kalkretention und Besserung des Gesamtkrankheitsbildes gehen demnach hier Hand in Hand. Es muß späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben, zu entscheiden, inwieweit die hier mitgeteilten Beobachtungen generelle Bedeutung haben und ob es sich vielleicht in unseren Fällen um eine besondere Gruppe von Fällen handelt, die, wofür manches zu sprechen scheint, eine gewisse Sonderstellung auf dem Gebiete der Phosphaturie einnehmen.

Inwieweit in den vorstehend beschriebenen Fällen ein Einfluß des Kalkgehaltes der Nahrung zur Geltung kommt, werden wir noch unten zu besprechen haben.

Gehen wir zu dem Phosphorsäurestoffwechsel über, so ist aus den spärlich vorliegenden Untersuchungen zu entnehmen, daß bisher eine Abweichung von der Norm nicht beobachtet wurde. Hierauf gründet sich ja die Bedeutung des von Soetbeer aufgestellten Quotienten $CaO : P_2O_5$, der, wie schon wiederholt hervorgehoben wurde, bei der Calcariurie in charakteristischer Weise verschoben ist. Auch wir

konnten, wie bereits bemerkt, diese Verschiebung in unseren Fällen konstatieren und damit Soetbeers Ansicht bestätigen.

Immerhin hat aber doch das Studium unserer Fälle uns gelehrt, daß diese Auffassung einer Berichtigung bedarf. Wurde nämlich unser Calcariuriker für längere Zeit in einen Stoffwechselversuch mit normalen Kontrollfällen eingestellt, so ergab sich, daß auch die $P_2O_5$-Werte im Harn eine deutliche, wenn auch nicht beträchtliche Steigerung zeigen, die einen gewissen Parallelismus mit der Ca-Ausscheidung erkennen läßt, während auf der andern Seite durch den Darm vom Phosphaturiker konstant weniger Phosphorsäure ausgeschieden wird als vom Gesunden.

Dieser Unterschied im $P_2O_5$-Gehalt des Kotes ist zu Zeiten recht erheblich und beträgt bisweilen bis 2,0 g pro Tag, während er an andern Tagen erst in der ersten Dezimale erscheint. Tab. IV, in der die Summenwerte mehrtägiger Perioden eingetragen sind, zeigt dies in besonders deutlicher Form.

**Tabelle IV.**

| Datum | Kontrollfall | | | | Calcariurie H.H. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Kot-$P_2O_5$ | Harn-$P_2O_5$ | Summa | Gesamt-$P_2O_5$ pro Tag | Kot-$P_2O_5$ | Harn-$P_2O_5$ | Summa | Gesamt-$P_2O_5$ pro Tag | |
| 10.—16. X. | 25,470 | 27,420 | 52,890 | 7,555 | 25,210 | 31,830 | 57,040 | 8,148 | kalkreiche Diät |
| 29. X.—1. XI. | 12,440 | 15,580 | 28,020 | 7,005 | 9,330 | 18,810 | 28,140 | 7,035 | |
| 3.—6. XII. | 4,872 | 8,900 | 13,772 | 3,443 | 1,924 | 11,000 | 12,924 | 3,231 | kalkarme Diät |

Aus der Tabelle ist auch zu ersehen, wie insbesondere auch in der Periode, in der die Gesamtphosphorsäureausscheidung bei der Calcariurie annähernd die gleiche wie bei dem Kontrollfall ist, trotzdem die Verschiebung zwischen Kot- und Harnzahlen bestehen bleibt, und zwar wie beim Kalk zugunsten der letzteren. Ganz besonders wichtig erscheint uns ferner die Tatsache, daß die vermehrte $P_2O_5$-Ausfuhr durch die Nieren auch dann noch zu konstatieren ist, wenn die Kalkzahlen des Harns bereits wieder zur Norm zurückgekehrt sind, so daß also die zwar geringe, aber konstante Steigerung der Phosphorsäuremenge im Harn die eigentliche Calcariurie überdauert.

Daß in dem Zeitabschnitt, wo Kalk retiniert wird, auch weniger $P_2O_5$ von dem Calcariuriker ausgeschieden wird, ist leicht verständlich, ebenso wie die Tatsache, daß kein absoluter Parallelismus zwischen den Werten für CaO und $P_2O_5$ besteht, da ja der Kalk nicht nur als Phosphat sondern in unsern Fällen zeitweise in reichlicher Menge als Oxalat ausgeschieden wurde.

Die Steigerung der Phosphorsäureausscheidung durch den Harn erklärt uns ein weiteres Phänomen, dem wir bei unseren Fällen begegnen, und das die Harnacidität betrifft.

Auch in dieser Hinsicht weichen unsere Fälle erheblich von den bisher gemachten Beobachtungen ab. A priori ist zu erwarten,

daß den höheren $P_2O_5$-Werten höhere Aciditätszahlen entsprechen. In der Tat unterscheiden sich nun die hier in Rede stehenden Fälle von den früher beschriebenen Beobachtungen u. a. auch dadurch, daß an Stelle der sonst regelmäßig festgestellten alkalischen Harnreaktion, während der längsten Zeit der Beobachtung saurer Harn produziert wurde, während alkalische Reaktion nur ganz selten zu konstatieren war. Besonders hohe Grade der Acidität wurden in der Periode festgestellt, wo eine P- und Ca-reiche Milch-Eier-Diät verabfolgt wurde. Nach dem oben über das Verhalten der $P_2O_5$-Ausscheidung Gesagten wird dies Verhalten der Harnazidität erklärlich.

Setzt man nun bei Berechnung der Azidität nach dem Vorgang von Folin sowie Magnus-Alsleben die Zahl von 7,1 mg $P_2O_5$ $= 1$ ccm $\frac{n}{10}$ Normalsäure ein, so geht aus unsern Fällen hervor, daß die berechnete Acidität hinter der tatsächlich gefundenen Titrationsacidität zum Teil ganz erheblich zurückbleibt. Man wird hiernach in Anlehnung an die Untersuchungen von Magnus-Alsleben den Schluß ziehen dürfen, daß gleichzeitig nicht unerhebliche Mengen organischer Säuren durch die Nieren ausgeschieden wurden. Welcher Art diese Säuren sind, wurde in unseren Fällen nicht ermittelt.

Nebenbei sei bemerkt, daß die $NH_3$-Werte des Harns nicht erhöht waren. Ferner war zu konstatieren, daß die Erhöhung der Acidität übereinstimmend mit dem Verhalten der Phosphorsäure noch in eine Zeit hineinreichte, wo die Kalkwerte des Harns schon fast wieder ormal geworden waren. Inwieweit hier die vermehrte Säureausscheidung mit der Calcariurie in ursächlichem Zusammenhang steht, soll später noch diskutiert werden.

Um die Erörterungen über die Ausscheidungsverhältnisse bei der Phosphaturie abzuschließen, sei noch hinzugefügt, daß die Kochsalz- und Stickstoffausscheidung bei den genannten Patienten von der Norm nicht abwich, wie der Vergleich mit der genau in der gleichen Weise ernährten gesunden Kontrollperson ergab; auch wurden Belastungsproben mit Kochsalz und Harnstoff per os von den Nieren in normaler Weise beantwortet.

Von großer Bedeutung ist ferner für den Stoffwechsel des Phosphaturikers die Frage, wie sich bei ihm die vermehrte Ca-Ausscheidung zur Beschaffenheit der Kost, insbesondere zum Kalkgehalt der Nahrung verhält. Da bereits bei dem Gesunden die Harnkalkwerte bei kalkarmer Kost etwas niedriger als bei kalkreicher Diät ausfallen, so lag die Annahme nahe, daß auch bei der Calcariurie durch Verringerung des Kalkgehaltes der Nahrung es gelingen muß, die renale Kalkausfuhr einzuschränken. Tatsächlich wird denn auch von den meisten Forschern auf die Einhaltung einer Ca-armen Diät bei der Therapie der Phosphaturie großer Wert gelegt.

Aber auch in dieser Frage zeigt die bisher gültige Regel Ausnahmen, wie u. a. die Beobachtung von Kleinschmidt sowie unsere eigenen Erfahrungen ergeben. Im Gegensatz zu der bisher be-

tonten Abhängigkeit des Kalkgehaltes des Harns von der Qualität der Nahrung führten unsere Untersuchungen zu dem Resultat, daß es zweifellos Phosphaturiker gibt, die seltsamerweise eine weitgehende Unabhängigkeit von diesem Moment erkennen lassen. In besonders überzeugender Form tritt diese Tatsache bei dem einen der von uns untersuchten Zwillingsbrüder mit Calcariurie hervor, wo nach einer Periode kalkarmer Kost, als die Harnkalkwerte zu sinken beginnen, der Übergang zu kalkreicher Kost nicht nur kein Ansteigen des Kalkgehalts des Harns zur Folge hat, sondern vielmehr trotz täglicher Zufuhr von großen Mengen Kalk das weitere Absinken der Harnkalkwerte nicht zu hemmen vermag*).

Gehen wir nach diesen Betrachtungen zu der klinischen Symptomatologie der Calcariurie über, so ist zunächst hervorzuheben, daß in den Krankengeschichten aller bisher beschriebenen Fälle die Beobachtung wiederkehrt, daß die Patienten in mehr oder weniger ausgesprochenem Maße die Stigmata des Neuropathen aufweisen. Namentlich haben die Pädiater mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß die mit Phosphaturie behafteten Kinder regelmäßig in ausgesprochenem Maße nervöse Syndrome aufweisen.

Von unsern Patienten, die im Jünglingsalter standen, ist hervorzuheben, daß sie sowohl somatisch einen infantilen Eindruck machten wie auch geistig zurückgeblieben waren; es bestanden bei ihnen allerhand Zeichen psychischer Alteration, Abnahme der Intelligenz, Neigung zu unmotivierter Angst und Schreckhaftigkeit, Ruhelosigkeit usw.

Weiter begegnet man fast ausnahmslos gewissen Abdominalbeschwerden, die zweifellos zum großen Teil in der physikalischen Beschaffenheit des Harns (Ausfallen der Salze) ihre Begründung finden. So wird vielfach über Schmerzattacken im Unterleib, peinigende Sensationen in den Genitalien usw. berichtet. Meine beiden Patienten mit familiärer Calcariurie gaben beispielsweise an, daß sie jedesmal, wenn der Harn eine stärkere Trübung zeigte, über eine „kalte Blase" zu klagen hatten. Bei manchen Kranken beherrscht das Vorhandensein von Harnsteinen das Krankheitsbild, eine Reihe von Phosphaturikern findet sich daher unter dem Krankenmaterial der Chirurgen.

In einem Teil der Fälle dürften die Leibbeschwerden auf den Dickdarm zu beziehen sein, da oft, wie schon früher erwähnt, die Erscheinungen einer katarrhalischen Dickdarmaffektion vorhanden sind. Bisweilen sind auch Darmparasiten gefunden worden (Peyer, Soetbeer, de Lange). In vereinzelten Fällen ist ferner von Symptomen seitens der Haut die Rede, die scheinbar mit der Harnanomalie in einem gewissen Zusammenhang stehen. So beschreibt insbesondere Tobler

---

*) Herr Prof. Ibrahim (Jena) hatte die Freundlichkeit mir brieflich mitzuteilen, daß auch er bei einem genau untersuchten Fall von Calcariurie keine Abhängigkeit des Harnkalks vom Kalkgehalt der Nahrung feststellen konnte und daß es speziell nicht gelang, durch Reduktion des Nahrungskalks den Harnkalk deutlich herabzusetzen.

starkes Hautjucken bei einem seiner Patienten, das mit dem Klarwerden des Harns intensiver wurde.

Auch Soetbeer konstatierte, daß das Allgemeinbefinden seines Kranken sich akut verschlimmerte, als die Harntrübüng verschwand. Die genannten Autoren haben denn auch die Vermutung geäußert, daß eine Reihe von Krankheitssymptomen darauf zurückzuführen ist, daß ihre Patienten in gewissen Stadien Kalk retinieren. Diese Annahme scheint auch durch Toblers Beobachtung gestützt zu werden, nach welcher ein Kind mit Calcariurie nach Zulage von kohlensaurem Kalk zur Nahrung eine Störung des Allgemeinbefindens mit Fieber und rheumatischen Schmerzen in den Extremitäten und Gelenken zeigte, wenn auch Tobler selbst diesen Zusammenhang für nicht sicher erwiesen hält. Bei unsern Patienten war umgekehrt insofern ein Parallelgehen zwischen der Harnanomalie und der Störung des Allgemeinbefindens vorhanden, als sich die allgemeinen nervösen Erscheinungen besserten, wenn die Harntrübung sich verringerte, während die Retention von Kalk, die, wie wir gesehen haben, in manchen Perioden erheblich war, in keiner Weise ungünstig auf den Allgemeinzustand der Kranken wirkte, sondern vielmehr gerade in das Stadium fiel, in welchem ausgesprochenes Wohlbefinden bestand.

Bisweilen scheint die orthostatische Albuminurie mit der Calcariurie vergesellschaftet zu sein (Lichtwitz).

Einen interessanten Beitrag zur Klinik der Calcariurie finden wir ferner in einer erst vor kurzem erschienenen Arbeit von Dünner. Dieser beobachtete eine Phosphaturie mit vermehrter Ca-Ausscheidung bei einem Erwachsenen im Verlauf einer akut entstandenen Polyneuritis, wobei übrigens besondere neurasthenische Symptome fehlten. Bemerkenswerterweise schwand die Calcariurie, als die Polyneuritis ausheilte. Es handelt sich also um eine vorübergehende Störung von kurzer Dauer im Gegensatz zu der bis dahin geltenden Meinung, daß die Phosphaturie ein ausgesprochen chronisches Leiden ist.

Ähnlich verhält es sich mit den von mir beobachteten Fällen von Calcariurie, von denen man zwar nicht mit Sicherheit behaupten kann, daß sie akut begannen; wohl aber gingen die Kalkwerte innerhalb der relativ kurzen Zeit von wenigen Monaten zur Norm zurück, um, soweit dies kontrolliert werden konnte, noch nach Jahresfrist normal zu bleiben.

Es sei übrigens besonders hervorgehoben, daß die Phosphaturie mit vermehrter Kalkausfuhr zum Teil völlig symptomenlos verläuft und gelegentlich ganz zufällig vom Arzt entdeckt wird. Hierzu gehören Fälle von flüchtiger Calcariurie, für die ich in meiner Arbeit ebenfalls ein Beispiel angeführt habe.

Was das Schwinden der Harntrübung anlangt, so ist, wie auch Kleinschmidt bereits hervorgehoben hat, keineswegs gesagt, daß damit auch gleichzeitig der Kalkgehalt des Harns normal geworden ist. Vielmehr waren bei seinen beiden Patienten auch zu einer Zeit, wo sie schon symptomenfrei waren, die Harnkalkwerte immer noch abnorm hoch. Ähnliches konnte ich an meinen Fällen konstatieren.

Über das weitere Schicksal dieser Art von Phosphaturie ist klinisch bis jetzt nichts bekannt. Praktisch dürfte das eine wohl sicher sein, daß diese Individuen sämtlich die größte Anwartschaft auf die Entwickelung von Nieren- und Blasenkonkrementen haben.

Nach den vorstehenden Darlegungen ergibt sich, daß es auf Grund der bisher bekannt gewordenen Daten vor der Hand schwierig ist, sich eine klare Vorstellung über das Wesen der Calcariurie zu bilden, um so mehr, als das bis jetzt vorhandene Material recht spärlich und lückenhaft ist und ein eingehenderes Studium der Krankheit, das vor allem den Eigentümlichkeiten des Mineralstoffwechsels genügend Rechnung trägt, sich vorläufig noch in den Anfangsstadien befindet. Bei der Seltenheit der Fälle und einer gewissen Schwierigkeit in der Durchführung der Stoffwechseluntersuchungen, bei denen u. a., wie wir gesehen haben, eine längere Durchführung der Kontrolle der Exkrete unerläßlich ist, dürfte auch wohl noch geraume Zeit vergehen, bis wir zu einem einigermaßen abschließenden Urteil gelangen. Alle Erklärungen, die man bisher für das Wesen der Calcariurie herangezogen hat, können bei einer eingehenderen Prüfung keineswegs als nach allen Richtungen befriedigend angesehen werden.

Zunächst kann man heute mit Bestimmtheit sagen, daß die von Soetbeer aufgestellte These, daß eine Erkrankung des Dickdarmes die Ursache der vermehrten Kalkausscheidung im Harn sei, so bestechend diese Theorie auch ist, sich als unhaltbar erwiesen hat. Vor allem kennen wir heute zahlreiche Fälle von Calcariurie, bei denen nicht die mindesten Zeichen einer Darmaffektion nachweisbar sind. Außerdem müßte erst, wie schon von anderer Seite geltend gemacht worden ist, der Nachweis geführt werden, daß die erkrankte Dickdarmschleimhaut tatsächlich die Fähigkeit, den Kalk auszuscheiden, in so hohem Maß verloren hat, daß den Nieren ein beträchtlicher Überschuß von Kalk zufließt.

Auch die Hyperacidität des Magens, die bei der an erster Stelle besprochenen Form der Phosphaturie eine Rolle spielt, kann hier nicht zur Erklärung (vermehrte Kalkresorption aus der Nahrung) herangezogen werden; denn viele Fälle zeigen einen völlig normalen Magensaft.

Dagegen dürfte es kein Zufall sein, daß die Patienten mit Calcariurie so gut wie ausnahmslos die Zeichen einer neuropathischen Konstitution tragen. Namentlich von seiten der Pädiater wird immer wieder mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß es sich stets um nervös stark belastete Individuen handelt, die oft von der Geburt an und bevor eine Phosphaturie in Erscheinung tritt, allerhand nervöse Symptome zeigen.

Ferner wird in diesen Fällen oft die unzweckmäßige Ernährung (kalkreiche Milch-Eierdiät) als ursächliches Moment genannt. Damit würde zugleich das alimentäre Moment eine wesentliche Bedeutung für das Zustandekommen der Calcariurie erhalten. Nun ist nicht zu leugnen, daß Änderung der Ernährung, bei der die Kalkzufuhr herabgesetzt ist, in vielen Fällen eine Besserung erzielt. Indessen

zeigt, wie wir gesehen haben, auch diese Regel wiederum Ausnahmen. So machte erst vor kurzem Kleinschmidt an der Hand von Untersuchungen an Calcariuriekindern darauf aufmerksam, daß in diesen Fällen Milch- und Kalkzulage zur Nahrung zwar eine Steigerung der renalen Ca-Ausscheidung zur Folge hatte, daß aber das erwartete Wiederauftreten des Sedimentes ausblieb. Noch drastischer beweisen unsere oben beschriebenen Erfahrungen, daß es Fälle von Calcariurie gibt, deren Verlauf von dem Kalkgehalt der Nahrung völlig unabhängig ist. Man wird demnach auch die Qualität der Nahrung nicht allgemein, wenigstens nicht direkt (s. unten) für die Entstehung der Harnanomalie verantwortlich machen können.

Bei der Ergründung des Wesens der Calcariurie haben wir nun noch der weiteren Tatsache zu gedenken, daß die Kalkausscheidung durch den Darm bei den Patienten zum Teil erheblich, zum Teil in geringem Maße herabgesetzt ist. Hiernach hat es den Anschein, als wenn im Organismus des Calcariurikers die Niere gewissermaßen den Kalk aus dem Blute abfängt und ihn nicht zum Darme gelangen läßt.

Klemperer hat daher bekanntlich die Theorie aufgestellt, daß die Calcariurie auf einer aktiven, elektiven Tätigkeit der Niere beruht, die er mit der Bezeichnung Kalciotropie oder Kalkavidität der Niere zum Ausdruck bringt. Der Gedanke an eine aktive Beteiligung der Niere, der übrigens schon von Peyer sowie auch von Sendtner ausgesprochen wurde, scheint nun in der Tat namentlich in den Fällen eine Stütze zu finden, bei denen (vgl. Tab. II u. III) zeitweise der Kalkgehalt des Kotes keineswegs um so viel verringert ist, als die Steigerung der Harnkalkzahlen erwarten läßt. Hier muß man annehmen, daß im Gegensatz zum normalen Organismus die phosphaturische Niere, sagen wir, ohne etwas zu präjudizieren, für Kalk leichter durchlässig ist als unter normalen Verhältnissen. Im einzelnen die Anomalie der Niere präzisieren zu wollen, dürfte vorläufig verfrüht sein.

Ob der von Klemperer herangezogene Vergleich mit der Verkalkung der Sublimatniere in dieser Frage verwertbar ist, will mir fraglich erscheinen, da bekanntlich Ablagerung von Kalk in nekrotischen Geweben eine generelle Erscheinung in der Pathologie ist, die unseres Erachtens keine Schlüsse für die Lösung des Calcariurieproblems zuläßt. Immerhin ist die Beobachtung Klemperers beachtenswert, daß die Sublimatvergiftung des Menschen mit einem erhöhten Kalkgehalt des Harns einhergeht.

Auch unsere eigenen Untersuchungen lassen sich mit allem Vorbehalt in dem Sinne verwerten, daß die Nieren eine aktive Rolle im Krankheitsbilde der Calcariurie spielen. So ließ sich z. B. feststellen, daß die Calcariuriker nach Verabreichung eines Diuretikums mehr Kalk durch die Niere ausschieden, als unter den gleichen Bedingungen der Normale. Im übrigen verhielt sich die Niere bei den üblichen Funktionsprüfungen normal.

Auch die von uns versuchte experimentelle Erhöhung des Blutkalkspiegels durch intravenöse Zufuhr von Kalksalzen scheint nach

ihrem Resultate für die Richtigkeit dieser Auffassung zu sprechen. Die von uns vorgenommene Analyse des Blutkalkgehaltes bei Calcariurie spricht zwar nicht für eine Erhöhung des Kalkgehaltes des Blutes, doch bedarf diese Frage noch einer eingehenden Nachprüfung.

Die hier mitgeteilten Beobachtungen weisen schließlich noch auf eine weitere neue Tatsache hin, die möglicherweise für die Klärung gewisser Fälle von Calcariurie, wenn auch wohl nur einer besonderen Gruppe, einen beachtenswerten Hinweis enthält.

Wie wir gesehen haben, zeichnen sich unsere Patienten ganz im Gegensatz zu den bisherigen Erfahrungen durch die hohe Acidität ihres Harnes gegenüber normalen Kontrollpersonen aus. Diese Tatsache erhält erhöhte Bedeutung, wenn man die Forschungen von Gerhardt und Schlesinger berücksichtigt, die bei diabetischer Acidose auffallend vermehrte Harnkalkwerte fanden, deren Größe derjenigen bei ausgesprochener Calcariurie nicht nachsteht. Beim Diabetes und überhaupt bei abnormer Säurezufuhr wird die Steigerung der renalen Kalkausscheidung mit der ersteren in direkten Zusammenhang gebracht; fraglich dürfte dabei sein, ob hier tatsächlich nur die günstigen Resorptionsverhältnisse der Kalksalze maßgebend sind. Daß die Erhöhung der Harnacidität in unseren beiden Fällen ein wesentliches Moment ist, geht übrigens auch aus der schon hervorgehobenen Tatsache hervor, daß der abnorm saure Harn noch zu einer Zeit produziert wird, als die Kalkzahlen des Harns schon fast zur Norm zurückgekehrt sind.

In engem Zusammenhang hiermit steht weiter die ebenfalls schon erwähnte Beobachtung, daß unsere Patienten nicht nur mehr Kalk, sondern auch — wenn auch in wesentlich geringerem Umfang — mehr Phosphorsäure durch die Niere ausschieden. Diese bisher nicht bekannte Tatsache erklärt aber die Erhöhung der Acidität nur zum Teil, während der Rest der im Harn vorhandenen sauren Substanzen wahrscheinlich auf die Anwesenheit organischer Säuren zu beziehen ist. Der enge Konnex zwischen Säureausscheidung und abnormer Kalkausfuhr ließ sich in unseren Fällen auch durch die Beobachtung zeigen, daß die Verabreichung größerer Mengen von Alkali die Kalkkurve des Harns prompt zum Sinken brachte. Die gleiche Erscheinung hatten Gerhardt und Schlesinger beim Diabetes beobachtet.

Wie man aus alledem ersieht, ist das Problem der Calcariurie wesentlich komplizierter, als es zunächst den Anschein hat*). Auch kann man nicht behaupten, daß die Lichtwitzsche Auffassung, nach der sich die Calcariurie nach dem Prinzip des allgemeinen Ionengleichgewichtes erklären läßt, mit den hier angeführten Tatsachen nach jeder Richtung in Einklang zu bringen ist.

Ferner muß an dieser Stelle vor allem hinsichtlich der Bewertung von Resultaten der geschilderten Art zur Warnung für spätere Unter-

*) Wie schwierig die hier in Betracht kommenden Fragen sind, geht u. a. auch aus der von Jakoby mitgeteilten Beobachtung hervor, daß es bei abnorm starker renaler Kalkausfuhr z. B. bei Ostitis fibrosa gelingt, durch Kalkzufuhr die Nieren für Kalk dichter zu machen.

sucher mit größtem Nachdruck darauf hingewiesen werden, daß es Calcariurien gibt — und ihre Zahl ist augenscheinlich nicht klein —, bei denen schon spontan unter der Einwirkung günstiger äußerer Bedingungen die Tendenz zum Absinken des Harnkalkgehaltes besteht, die man kennen muß, um nicht irrtümlicherweise Änderungen in der Kalkausscheidung auf spezielle Versuchsbedingungen zu beziehen.

Überblickt man die Kasuistik der genauer untersuchten Fälle in der Literatur, so kann man den Eindruck gewinnen, daß trotz der scheinbar großen Übereinstimmung der Fälle untereinander in klinischer Beziehung doch gewisse Unterschiede bestehen, die den Gedanken an die Existenz gewisser Sondergruppen unter den Calcariurien nahelegen.

Zunächst zeigt schon der Harnbefund an sich bei dem Vergleich der verschiedenen Fälle gewisse Unterschiede, die möglicherweise mehr als rein zufälliger Natur sind. So haben wir im Gegensatz zu der alkalischen Beschaffenheit des Harns, die die Regel bildet, Fälle kennen gelernt, die mit großer Konstanz an der Ausscheidung eines sauren Harns festhalten. Ebenso scheint die vermehrte Phosphorsäureausscheidung einer bestimmten Calcariurieart eigentümlich zu sein. Im Zusammenhang mit dem verschiedenen Verhalten der Harnacidität zeigt die eine Gruppe (die meisten bisher beschriebenen Fälle) mit Konstanz große Mengen von Carbonaten im Sediment, die naturgemäß bei der anderen, der sauren Calcariurie fehlen.

Auch in der Abhängigkeit von der Nahrung verhalten sich die einzelnen Fälle prinzipiell verschieden. Bei den einen geht der Harnbefund dem Kalkgehalt der Nahrung parallel, bei den andern finden wir Unabhängigkeit von der Ernährung.

Betrachten wir weiter den klinischen Verlauf, so kann man die Calcariurien in zwei Gruppen teilen, solche mit akutem Beginn und schnellem Abklingen der Harntrübung (Dünner, eigne Beob.) und solche, bei denen es sich um einen chronischen Zustand handelt und bei denen wenigstens anamnestisch ein plötzliches Einsetzen der Anomalie nicht zu eruieren ist. Schließlich wäre noch als weitere Sondergruppe die von Dünner bei organischen Nervenleiden beobachtete Calcariurie zu nennen, deren Verhalten Hand in Hand mit dem Verlauf der Nervenkrankheit geht.

Bei der Frage der sogenannten Heilung wird man die Bemerkung Kleinschmidts berücksichtigen müssen, daß in manchen Fällen bei exakter Kontrolle der Harnbefunde in der späteren Zeit oft trotz klaren sedimentfreien Harns die hohen Harnkalkzahlen anzeigen, daß eine wirkliche Heilung nicht besteht und mit dem Auftreten eines Rezidivs zu rechnen ist.

Wollen wir uns heute ein Bild von dem Wesen der Calcariurie machen, so müssen wir zunächst entgegen der s. Zt. von Minkowski vertretenen Auffassung zu dem Resultate gelangen, daß es sich bei der calcariurischen Form der Phosphaturie zweifellos um mehr handelt als lediglich um „den Ausdruck einer verminderten Acidität des Harns". Namentlich sind es die verschiedenen in diesem Aufsatz berührten Eigen-

tümlichkeiten des Stoffwechsels, die zu der Ansicht berechtigen, daß die Calcariurie eine selbständige Anomalie auf dem Gebiete der Stoffwechselkrankheiten bildet.

Insbesondere legen eine Reihe von Beobachtungen, über die hier berichtet wurde, den Gedanken nahe, daß hierbei die Konstitutionsfrage eine wichtige Rolle spielt. In diesem Sinne sprechen auch ferner die von Langstein und von mir gemachten Beobachtungen über das familiäre Vorkommen der Calcariurie. Mindestens ist das konstitutionelle Moment insofern von Bedeutung, als sich die Calcariurie offenbar, wie hier wiederholt auseinandergesetzt worden ist, fast ausnahmslos bei nervös belasteten Individuen einstellt. Es ist also die Entwickelung der Calcariurie mit der neuropathischen Konstitution augenscheinlich eng verknüpft. Bei diesem Zusammenhang kann ferner kein Zweifel darüber bestehen, daß nicht etwa erst die abnorme Beschaffenheit des Harns das nervöse Syndrom auslöst, sondern umgekehrt, gewisse neuropathische Individuen sind, wie es scheint, namentlich im jugendlichen Alter besonders dazu disponiert, unter gewissen ungünstigen Bedingungen gleichzeitig das Bild der Calcariurie zu zeigen. Daß letztere dem nervösen Krankheitsbilde subordiniert ist, geht schon daraus hervor, daß die Calcariurie vorübergehen oder für einige Zeit schwinden kann, während die nervösen Erscheinungen weiter bestehen bleiben.

Soweit also heute überhaupt schon von einer Durchdringung des Calcariurieproblems die Rede sein kann, wird man nach diesen Darlegungen zu dem Schlusse kommen, daß die Calcariurie eine konstitutionelle Stoffwechselanomalie ist, bei der zweifellos die Störung der kalkretinierenden Funktion der Nieren eine bedeutende Rolle spielt und für die das Vorhandensein einer neuropathischen Konstitution eine wichtige Vorbedingung zu sein scheint.

Hinsichtlich der Ergebnisse der Therapie der Phosphaturie können wir uns an dieser Stelle kurz fassen. Soweit es sich um die erste Gruppe von Phosphaturie mit normaler Kalkausscheidung und verminderter Harnacidität handelt, hat sich die Behandlung, falls gleichzeitig Hyperchlorhydrie besteht, wie schon oben ausgeführt wurde, in erster Linie gegen diese zu richten. Über die erfolgreiche Anwendung des Atropins zur Steigerung der Acidität des Harns nach dem Vorschlage Umbers haben wir bereits berichtet. Der dauernde Erfolg derselben dürfte allerdings an der Unmöglichkeit scheitern, das Atropin lange Zeit hindurch zu geben.

Was die bei der Calcariurie von Klemperer versuchte Sublimat- und Oxalsäurebehandlung anlangt, so ist diese Therapie noch nicht über das Stadium des Versuchs hinaus gediehen.

Im übrigen besteht kein Zweifel darüber, daß Verminderung des Kalkgehaltes der Nahrung in zahlreichen Fällen entschieden von Vorteil ist (Tobler, Moll, Langstein). Ob es sich dabei nicht bisweilen um eine mehr indirekte Wirkung der Diätänderung handelt, die den Zustand des Nervensystems günstig beeinflußt, möchte ich dahingestellt sein lassen. Denkbar wäre z. B., daß ein neuropathisches Kind, das längere

Zeit mit einer kalkreichen Kost überfüttert wurde, durch Übergang zu einer zweckmäßigen Diät in seiner nervösen Verfassung günstig beeinflußt wird und auf diesen Umwege auch zu einer Besserung seiner Calcariurie gelangt. Jedenfalls stimmen alle Beobachter und namentlich die Pädiater darin überein, daß die günstige Beeinflussung des Nervensystems der Patienten in dem therapeutischen Programm an erster Stelle zu stehen hat, eine Erkenntnis, der wir uns auf Grund unserer eigenen Erfahrungen durchaus anschließen können. Erst jüngst hat auch Kleinschmidt auf den vorteilhaften Einfluß aufmerksam gemacht, den bei neuropathischen Kindern bereits der Milieuwechsel ausübt, der in seinen Fällen sich als erheblich wichtiger als die Vermeidung einer kalkreichen Kost erwies.

---

# VI. Schilddrüse und Epithelkörperchen in ihrer Beziehung zu Erkrankungen der Haut.

Von

**Erwin Pulay**-Wien.

Literaturverzeichnis.

1. v. Eiselsberg, Pathologie und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. Vereinsbeil. Deutsch. med. W. 1910. S. 1013.
2. Moussu, Influence de l'alimentation thyroïdienne sur la croissance. C. r. S. B. p. 241, 1889.
3. Luithlen, Über Allgemeinbehandlung der Hautkrankheiten. Vortrag geh. i. d. Ges. f. gesamte Therapie. März 1914.
   — Hautveränderungen nach Schilddrüsenexstirpation. Vortrag, geh. i. d. W. derm. Ges. 3. Dez. 1913.
   — Sklerodermie. In Mracek P. Handb. der Hautkrankheiten. 3. Wien 1904.
4. Horsley, Die Funktion der Schilddrüse. Eine histor. krit. Studie. Festschrift f. R. Virchow 1. Berlin 1891.
5. v. Wagner, Myxödem und Kretinismus. In Hdb. d. Psychiatrie. (Aschaffenburg) 1912. Diskussion zum Vortrag Taussig. Wiener klin. Wochenschr. p. 1749, 1911.
   — Über die Folgen der Exstirpation der Schilddrüse. W. m. Blätter. 1884, p. 771, Nr. 25.
6. v. Wagner und Schlagenhaufer, Beiträge zur Aetiologie und Pathologie d. endemischen Kretinismus. 1910.
7. Halpenny, I., and Gunn, I. A., Note on exstirpation of the thyroid gland in monkeys. Quart. Journ. exper. Physiol. 4, p. 287. 1911.
8. Erdheim, Hautveränderungen nach Ausschaltung der Epithelkörperchen bei Tieren. Mitteilung. aus. d. Grenzgeb. 1906. S. 691.
9. Klose, Lampé und Liesegang, Die Basedowsche Krankheit. Eine chirurgisch-experimentelle und biologische Studie. Beitrag zur klin. Chir. 77. S. 601.
   — und Liesegang, Bemerkungen zu Bardenhewer: „Erzeugt Jodeinspritzung Morbus Basedowii? Arch. f. klin. Chir. 97. 1912. S. 829.
   — und Lampé, Zur experiment. Erzeugung des Morb. Basedow. Zentralbl. f. Chir. 1912. Nr. 19. S. 641. Münchn. m. W. 1912. S. 1237.
10. Chvostek, Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen. Enzyklopädie der klin. Medizin. 1917.
11. Bardenhewer, Erzeugt Jodeinspritzung Morbus Basedowii? Arch. f. klin. Chir. 97. 1912. S. 729.
12. Dauchier, zitiert nach Cedercreutz.
13. Vigouroux, Über die Verminderung des elektrischen Widerstandes bei der Basedowschen Krankheit. Ztrlbl. f. Nervenheilkunde. 10. 1886. S. 705.

14. W. Sterling, Über universelle Alopecie nervösen und pluriglandulären Ursprungs. (Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. 34. H. 1 u. 2.)
15. Montgomery und W. Douglass, Die Alopecie der Hypothyreosis.
16. H. Petersen, Kongenitale familiäre hereditäre Alopecie auf Basis eines Hypothyreoidismus. (Derm. Zeitschr. 1915.
17. A. Josefson, Atrichia congenita und innere Sekretion. Arch. f. Derm. 128. 1916. H. 1.
18. Jacquet, L., Nature et traitement de la pelade — La pelade d'origine dentaire. Ann. de Dermatol. et de Syphil. 1912. S. 97.
19. Jacquet et Rousseau-Decelle, Pelade chez un acromégalique. Bullet. de la Soc. Franç. de Dermatol. et de Syph. 24. April 1911. S. 126.
20. Meachen and Provis, Case of Alopecia areata et totalis. Proceedings of the Royal Society of Medicine. Dermatol. Section. 20. Juni 1912.
21. Sabouraud, Nouvelles recherches sur l'étiologie de la pelade. Ann. de Dermatol. et de Syph. 1910. S. 545.
— Entretiens dermatologiques. 1913.
— Pelade et gotre exophtalmique. Ann. de Dermatol. et de Syph. Nr. 3. 1913.
22. Cedercreutz, Nyare undersögningar angående etiologien till alopecia areata. Finska Läkaresällskapets Handb. 1911. S. 285.
23. Adrion, Veränderungen der Kopfschwarte vom Typus der Cutis verticis gyrata (Unna) in einem Fall von Akromegalie mit Hypophysentumor. Derm. Zbl. 1916 S. 34.
24. Jadassohn, dasselbe. Ebenda.1906. S. 452.
25. Singer, Zur Pathologie der Sklerodermie. Berl. klin. Wochenschr. 1895. S. 266 Wien med. Pr. 1899.
26. Silbley, Morphoeid Sclerodermia (Verh. d. Roy. Soc. of Med. vom 18. Febr. 1915.) Arch. f. Derm. Ref. 1917. H: 9. S. 730.
27. Little, E. H., Sklerodermie mit Basedowscher Krankheit. Royal Soc. of Med. vom 17. Febr. 1916.
28. Uhlenhuth, Über diffuse Sklerodermie. Americ. Journ. of the med. sciences. Sept. 1892.
29. Panegrossi, Sclerodermia e gozzo associati a malattia di Parkinson. Cura tireoidea. Bollet. della soc. Laincei. 16. S. 46.
30. Friedheim, Beiträge zur Kenntnis der Sklerodermie. Leipzig. med. Ges. 1895. Münchner med. Wochenschr. 7. Mai 1895.
31. Newmark, Gesichtsatrophie bei Sklerodermie. Americ. Journ. of the med. sciences. Sept. 1892.
32. Hectrenen, Ein Fall von Skleroderma diffus. etc. Ztrlbl. f. allg. Path. u. path. Anatomie. 1897. Nr. 17.
33. Chauffard, Sclérodermie avec hémiatrophie linguale ayant débuté par la syndrome de la maladie de Raymond. Gaz. des hôpit. 1895. S. 818.
34. Mosentin, H., Ein Fall von Sklerodermie, seine Beziehungen zur inneren Sekretion und Bemerkung über die Aetiologie dieser Erkrankung. Arch. f. Derm. u. Syph. 68. H. 2.
35. Lissogorenko, W., Über die Beziehungen der Sklerodermie zu Schilddrüsenerkrankungen. Dissert. Basel. 1910.
36. Apart et Leblanc, Sclérodermie généralisée; traitement thyréoïdien. (Bull. Soc. de Pédiatrie 1912. Nr. 1.)
37. Roques, Le traitement opothérapique de la sclérodermie. Ann. de dermatol. 1910. Nr. 6.
38. Ravogli, A., Über eine seltene Form der Sklerodermie. (Journ. of cut. dis. Januar 1917. S. 1)
39. v. Notthofft, Neuere Arbeiten und Ansichten über Sklerodermie. Zusammenfassendes Resultat. Zentralbl. f. allg. Path. und path. Anatomie. 9. 1898. S. 870.
40. Touchard, Recherches anatomo-cliniques sur la sclérodermie généralisée. Thèse de Paris 1906.

41. Osler, On diffuse scleroderma. Journ. of genito-urinary diseases, 1898. Nr. 2 u. 3.
42. Winfield, A case of sclerodermia simulating Raynands disease and Addisonii disease. Journ. of cut. dis. 22. p. 586.
43. Millard, Sclérodermie améliorée par arrhénal. Bull. et mém de la soc. méd. des hôpit. de Paris. 3. 1905. 2.
44. Schwerdt, Weitere Fälle von Sklerodermie behandelt mit Mesenterialdrüsen. Münchner med. Wochenschr. 1907. 25.
45. Revitsch, The journ. cut. dis. 25. 1907. Nr. 11.
46. Engelen, Schilddrüse und Erythromelie. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 40.
47. v. Payr, Zur Lehre der multiplen symmetrischen Lipome. Wiener klin. Wochenschr. 1895. Nr. 42.
48. Klaussner, Subfasziale Lipome und Schilddrüse. Münchner med. Wochenschr. 1895. p. 348.
49. Spitzer, Über multiple symmetr. Lipome. Wiener med. Wochenschr. 1906. Nr. 15.
50. Beck, S. C., Über anatomische und funktionelle Veränderungen der Schilddrüse bei Ichthyosis (Verhandlg. der dermat. Gesellsch. XI. Kongr. 119. Arch. f. Derm. u. Syph. 1914. S. 359.
51. Vincent, Rapports de l'ichthyose avec la dystrophie thyroïdienne héréditaire ou acquise. Bull. et Revue. Soc. méd. des hôp. 20. Nov. 1908.
52. Schotten, Über Myxödem und seine Behandlung mit innerlicher Darreichung von Schilddrüsensubstanzen. Münchner med. Wochenschr. 1893. Nr. 51 u. 52. S. 981 u. S. 1002.
53. Leichtenstern, Myxödem und Entfettungskuren mit Schilddrüsensaft. Deut. med. Wochenschr. 1894. Nr. 50. S. 932.
54. Virchow, Über Myxödem. Deutsche med. Wochenschr. 1887. S. 108.
55. Aschoff, Über einen Fall von angeborenem Schilddrüsenmangel. Deutsche med. Wochenschr. 1899. S. 203.
56. Unna, Demonstration von Schnitten von zwei verschiedenen Myxödemfällen. Münchn. med. Wochenschr. 1896. Nr. 25. S. 602.
57. Hirsch, Ein Fall von Myxödem. Berliner klin. Wochenschr. 1888. Nr. 10. S. 195.
58. Cushier, E., Case of myxoedema with a p. m. examination. Arch. of Med. 8. 1882. S. 203.
59. Ord, W., On myxoedema, a terme proposed to be applied to an essential condition in the cretinoid affection. Med. Chir. Transactions. 61. 1887. S. 57.
60. Murray, Note on the treatment of myxoedema by hypodermie injections of the thyreoid gland of a sheep. Brit. Med. Journ. 10. Oktober 1891. S. 796.
61. Vassale, Intorno agli effetti dell' injezione intravenose di succo di tiroide nei cani operati di exstirpazione delle tiroide. Riv. sperim. 16. 1891. S. 439.
62. Howitz, Bidrag til behandling a myxoedem. Forhandl. red. 14 scand. Naturforsk. Kjobenhavn. 4.—9. Juli 1882.
63. Mackenzie, A case of myxoedema treated with great benefit by feeding with fresh thyroid glands. Brit. Med. Journ. 29. Oktober 1892.
64. Fox, E., A case of myxoedema treated by taking extract of thyroid by the month. Brit. Med. Journ. 29. Oktobèr 1892.
65. Schiff, Untersuchungen über die Zuckerbildung in der Leber und der Einfluß des Nervensystems auf die Erzeugung von Diabetes. Würzburg 1898.
66. Verruchien, F., Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit glandula thyreoidea an Individuen mit und ohne Myxödem. Deut. med. Wochenschr. 1893. S. 1037.
67. Baumann, Über die Jodverbindungen der Schilddrüse. Mün. med. Wochenschr. 1896. Nr. 14, 17. S. 309, 398.

68. **Oswald**, A., Zur Kenntnis des Thyreoglobulins. Zeitschr. f. phys. Chem. 1901. 32. H. 1 u. 2.
69. **Fränkel**, S., Über die Wirksamkeit des Thyreoantitoxins. Wiener med. Bl. 1896. Nr. 51.
70. **Caldwell**, A note on the effects of intravenous injections of thyroid pressure liquid in dogs and cats. Amer. Journ. of physiol. 1912. **30**. S. 42.
71. **Ewald**, C. A., Die Erkrankung der Schilddrüse. Myxödem, Kretinismus. 2. Aufl. Wien 1909.
72. **Payr**, Transplantation von Schilddrüsenpräparaten in der Milz. Arch. f. klin. Chir. **80**. 1906. Nr. 3/4. S. 1.
73. **Stilling**, Die Entwickluug transplantierter Gewebe. Verhdl. d. deutsch. path. Ges. 1902.
74. **Bircher**, E., Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache. Erg. d. Path. 1911. Jahrg. 15. S 82.
75. **Borst und Enderlen**, Über Transplantation von Gefäßen und ganzen Organen. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **49**.
76. **Christiani und Kummer**, Über funktionelle Hypertrophie der überpflanzten Schilddrüsenstücke bei Menschen. Münchner med. Wochenschr. 1906. Nr. 49. S. 2377.
77. **Seemann**, Über eine neue Methode der Transplantation der Schilddrüse. Deutsche Zeitschr. f. Chir. **96**.
78. **Carrari**, Über Schilddrüsenverpflanzung in verschiedene Organe. Ebenda. **97**.
79. **Tereschkowitsch**, Beitrag zur Transplantation der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Basel 1909.
80. **Carrel**, A. and **Guthrie**, C. C., Exstirpation and replantation of the thyroid gland with reserval of the circulation. Compt. rend. d. Biol. **59**. 1905. Nr. 24. 518.
81. **Müller**, Verhandl. d. Chirurg. Kongr. 1908.
82. **Moszkovicz**, dasselbe.
83. **Braumann**, Über Schilddrüsenimplantation bei Myxödem und Kretinismus. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 40. S. 1738.
84. **Rille**, Wissenschaftliche Ärztegesellschaft. Innsbruck. Sitzung vom 25. Februar 1899.
85. **Gross**, Psoriasis. Handb. f. Hautkrankh. v. Mracek.
86. **Léopold-Lévi**, Psoriasis et rheumatisme chronique. Transformation par l'opothérapie thyréoïdienne et testiculaire. Compt. rend. sc. Soc. Biol. 74. S. 1156.

Im übrigen seien die ausführlichen Darstellungen über dieses Thema genannt, deren genaue Literaturangaben uns im weitesten Maße unterstützten, und von denen wir auch den ausgiebigsten Gebrauch machen konnten, namentlich bei den therapeutischen Daten.

**Biedl**, Innere Sekretion. Urban & Schwarzenberg. 1915.

**Falta**, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Julius Springer 1914.

**Chvostek**, Morbus Basedowii u. d. Hyperthyreosen. Enzyklop. f. klin. Med. Julius Springer 1917.

**Gross**, Mraceks Handbuch für Hautkrankheiten.

v. **Zumbusch**, Ergebnisse für Haut- und Geschlechtskrankheiten v. Jesionek 1910.

**Cedercreutz**, Dasselbe. 1914. (Einfluß der inneren Sekretion auf Haut und Adnexen.)

v. **Wagner-Jauregg**, Die Schilddrüse im Lehrbuch f. Organotherapie von Bayer und Wagner.

**Cassierer**, Vasomotorisch-trophische Neurosen.

**Förster**, O. H., Milwaukee. Die Beziehung der inneren Absonderung zu Hautkrankheiten. Arch. f. Derm. et Syph. **112**. H. 11. S. 917.

Scholtz, Myxödem.

Poor, Fr. v., Über die Beziehungen einiger Hautkrankheiten zu der „inneren Sekretion". Deutsche med. Wochenschr. 57. S. 27, 28.

Die nicht näher angeführten Literaturstellen sind in den eben zit. Werken zu ersehen, denen sie entnommen.

---

Die Erkenntnis der innigen Beziehungen, die zwischen den Veränderungen an der Haut und den inneren Störungen bestehen, haben zu einer Neuorientierung unserer bisherigen Betrachtungsweise in der Dermatologie führen müssen. Während seit der strengen Abgrenzung der Dermatologie als einer Spezialwissenschaft im Sinne von Hebra jede Dermatose als ein örtlich lokalisiertes Leiden aufgefaßt wurde, erweist sich uns heute der Versuch, die Pathogenese mancher Dermatosen vielmehr aus der innigen Beziehung, die zwischen den verschiedenen Organen zueinander zu bestehen scheint, erklären zu wollen, als eine Notwendigkeit.

Die Lehre von den Drüsen mit innerer Sekretion mußte für die Auffassung vieler pathologischer Prozesse von ungeheurem Einfluß werden und eröffnet vielversprechende Perspektiven. Und wenngleich so manche bedeutende Erkenntnis durch die Erschließung dieses so weiten Gebietes heute bereits als gesichert betrachtet werden darf, und wenn wir auch glauben, zur Behauptung berechtigt zu sein, daß die prinzipiellsten Lebensprozesse von den endokrinen Organen in unbedingter Abhängigkeit stehen, so wissen wir trotz alledem noch recht wenig Positives von diesen Organen, um ihren Einfluß auf die Lebensprozesse in unserem Normalorganismus resp. deren Wirkung für die Pathologie klar sehen oder fassen zu können. Daher mag vielleicht der Versuch als verfrüht erscheinen, heute bereits Zusammenhänge zwischen endokrinem System und der Pathogenese mancher Dermatosen feststellen zu wollen, jedoch scheinen gewisse Tatsachen für eine solche Relation zu sprechen.

Im folgenden sollen die Schilddrüse und die Epithelkörperchen, dem heutigen Stande unseres Wissens entsprechend, in ihrer Beziehung zu den Hauterkrankungen besprochen werden. Es soll versucht werden, vor allem festzustellen, welche Veränderungen der Haut in einen kausalen Zusammenhang mit Störungen der Schilddrüsentätigkeit zu bringen sind; weiter soll untersucht werden, inwieweit die heute betriebene Organotherapie (Schilddrüsentherapie) wissenschaftlich fundiert ist und dadurch ihre Berechtigung hat, um schließlich durch kritische Analyse, einerseits über die bestehenden Zusammenhänge Klarheit zu gewinnen, andererseits aber vielleicht zu neuen therapeutischen Ausblicken zu gelangen. Vorwiegend wird unsere heutige Betrachtung nach der therapeutischen Seite hin orientiert sein. Im Laufe unserer Untersuchungen wird es sich oftmals als notwendig erweisen, nach mancher Richtung hin an den herrschenden Ansichten Korrekturen anzubringen. Es wird sich nachweisen lassen, daß auf diesem Gebiete weit mehr mit Hypothese als mit klinisch gesicherten Tatsachen gearbeitet wird, so

daß auch in diesen Fragen vorschnell Verallgemeinerungen Platz greifen statt ruhiger klinischer Sonderforschung.

Wollen wir die therapeutischen Einflüsse der Organpräparate näher studieren und uns Rechenschaft geben, inwieweit sie für die Pathogenese der Dermatosen in Anwendung kommen, so müssen wir uns vor allem Klarheit schaffen, einerseits über die Hautveränderungen, die als Folge von Funktionsstörungen der Schilddrüse einmal im Tierexperiment, das andere Mal in der Klinik uns begegnen. Endlich werden die nach dieser Richtung hin zielenden therapeutischen Resultate einige Rückschlüsse gestatten. Dadurch gliedert sich von selbst die Arbeit in drei Teile.

### a) Was erfahren wir aus dem Tierexperiment?

Thyreoidektomie setzte bei verschiedenen Tieren verschiedenste Erscheinungen oft sogar heterogenster Art. Von Eiselsberg[1]) beobachtete an thyreoidektomierten Schafen ein auffallend schlecht entwickeltes Vließ, an jungen schilddrüsenlosen Kaninchen eine schlechte Haarentwicklung. Ziegen zeigten hingegen Vermehrung des Haarwuchses. Bei Schafen und Ziegen war die Verkümmerung des Hornes gleich intensiv. Moussu[2]) beschreibt das Entstehen kahler Hautstellen und die Bildung von infiltrierten Hautfalten bei Schilddrüsen operierten Schweinen. Bei einigen Schweinen mußten die langen und dicken Borsten auffallen. An thyreoidektomierten Hunden ließen sich Anomalien der Zähne im Sinne einer Minderentwicklung und das gehäufte Auftreten von Ekzemen konstatieren. Luithlen[3]) zeigte, daß an Katzen nach Exstirpation der Schilddrüse eine gesteigerte Reaktion der Haut gegen äußere, entzündungserregende Reize auftritt. Es traten bei thyreoidektomierten Katzen alle durch Reizung bedingten Symptome stärker in Erscheinung. In diesen Versuchen erblickt Luithlen einen Parallelismus gegenüber der Beobachtung, daß nach Exstirpation der Schilddrüse trophische Veränderungen der Haut auftreten. Weiters konnten myxödematöse Veränderungen nach Schilddrüsenexstirpation durch Horsley[4]) an Affen, durch Moussu an Schweinen, Ziegen und Schafen und durch v. Wagner[5]) an Katzen beobachtet werden, während Biedl diese Beobachtungen nicht machen konnte. Nach Biedl führt die Exstirpation der Schilddrüse zu trophischen Störungen, wie verstärktem Haarausfall, trockener Epidermis und Neigung zu Ekzemen. Halpenny[7]) konnte die Befunde Horsleys an Affen nicht bestätigen; v. Wagner und Schlagenhaufer[6]) wiesen in der Cutis von Ziegen, welche in den frühesten Lebensmonaten thyreoidektomiert wurden, eine mucinähnliche Substanz nach, während dieselben Autoren an thyreoidektomierten Hunden neben den für das Myxödem charakteristischen Veränderungen der Haut noch die Existenz einer eigenen kolloidalen Substanz, die sich von den Bindegewebsbalken scharf abhebt, beschreiben.

Erdheim[8]) konnte Veränderungen an den Zähnen neben starkem Haarausfall bei Ratten nach Exstirpation von Epithelkörperchen beobachten; auch die Veränderungen an der Haut, die bei Menschen mit Tetanie zu beobachten sind, sprechen im gleichen Sinn wie Erdheims

Tierexperimente für die Bedeutung, die den Epithelkörperchen für die ektodermalen Gebilde zukommt. So finden sich bei Tetanie neben Haarausfall und Pigmentanomalien vorwiegend Veränderungen an Nägeln und Zähnen. Während im Tierexperiment das Studium der Verhältnisse nach Schilddrüsenexstirpation möglich war, liegen diese Verhältnisse bei Versuchen nach der entgegengesetzten Richtung, nämlich Hyperthyreoidismus zu setzen, ungünstiger. Trotz der Versuche von Klose, Lampé und Liesegang[9]), die an reinrassigen inzüchtigen Terriers frische Schilddrüsenpreßsäfte intravenös injizierten, gelangt Chvostek[10]) in seiner letzten Arbeit zu dem Endergebnis, daß der Nachweis eines experimentell durch Schilddrüsenzufuhr beim Tier erzeugbaren Morbus Basedowii nicht erbracht sei. Klose, Lampé und Liesegang beobachteten bei ihren Versuchen von Hautsymptomen bloß diffusen Haarausfall, doch konnten ihre Beobachtungen weder durch Biedl noch durch Bardenhewer[11]) Bestätigung finden.

Fassen wir die durch das Tierexperiment gewonnenen Resultate kurz zusammen, so können wir konstatieren, daß nach Schilddrüsenexstirpation Symptome gesetzt werden, die teilweise an die des Myxödems erinnern, vorwiegend aber die Adnexe der Haut, in erster Reihe die Haare, betreffen. Eindeutig sind die Resultate nicht, da sie von Individuum zu Individuum variieren und demnach an den verschiedenen Tieren verschiedene, oft entgegengesetzte Symptome setzen. Experimenteller Hyperthyreoidismus scheint durch nichts erwiesen zu sein. (Chvostek.)

### b) Was lehrt uns die Klinik und die Therapie?

Klinisch tritt die Schilddrüse im wesentlichen in zwei Formen in die Erscheinung: im Hyperthyreoidismus, als dem Morbus Basedowii, und im Hypothyreoidismus, dem Myxödem. Betrachten wir zuerst die Hautveränderungen resp. Erkrankungen der Haut, welche als dem Morbus Basedowii zugehörig gemeiniglich beschrieben werden. Die Haut des Basedowikers ist gewöhnlich durch Zartheit, Geschmeidigkeit, leichte Errötbarkeit und reichlicheren Feuchtigkeitsgehalt charakterisiert. Die Schweißsekretion ist fast in allen Fällen vermehrt, jedoch unterliegen auch die Schweiße sowie die übrigen Symptome des Morbus Basedowii starken Schwankungen. Als ein weiteres Symptom wäre die Herabsetzung des elektrischen Leitungswiderstandes zu erwähnen. Chvostek, Daucher[12]) haben die Änderung des Hautleitungswiderstandes vorerst beschrieben und führen dieselbe auf die abnorme Durchfeuchtung und Durchblutung der Haut zurück. Chvostek und Vigouroux[13]) beobachteten, daß der Hautleitungswiderstand rascher absinkt und das relative Widerstandsminimum viel tiefer liegt, als unter gleichen Verhältnissen bei normalen Menschen, dafür wird das absolute Widerstandsminimum bereits bei viel geringerer elektromotorischer Kraft erreicht, da es tiefer liegt als in der Norm. Die Änderung des Hautleitungswiderstandes kann als ein feststehendes Symptom des Morbus Basedowii angesehen werden (Chvostek, Martius, Möbius, Seta, Seglas, Silvan,

Wolfenden, Stepeta u. a.). Die Ursache der Herabsetzung des Hautleitungswiderstandes sehen Martius, Eulenburg, Jolly unter anderem in der zarten Beschaffenheit der Cutis, Vigouroux in der stärkeren Blutfülle, Kahler, Martius und Möbius in der stärkeren Durchfeuchtung der Haut. Bethmann, Dietisheim unter anderem beobachteten Herabsetzung des Hautleitungswiderstandes auch bei trockener Haut, so, daß auch wir die stärkere Durchfeuchtung nicht als maßgebend ansprechen wollen. Neben der allgemeinen Beschaffenheit der Haut, der wir beim Morbus Basedowii begegnen, werden allgemein als Basedow-Symptome der starke Haarausfall und die reichlichen Hautpigmentierungen angesprochen. Was nun die Pigmentierung beim Morbus Basedowii anlangt, so unterscheiden wir zwei Gruppen: Pigmentierungen wie beim Morbus Addisonii und Pigmentierungen wie bei Genitalaffektionen (Chvostek). Oppenheim, Eulenburg sprechen jene Fälle von Pigmentierungen vom Typus des M. Addisonii als Kombinationsformen von Basedow und Addison an. Nach derselben Richtung sind die Arbeiten von Begbie, Friedreich und Chvostek sen. orientiert, während Kraus, v. Neußer, Osler usw. eine intensive Verfärbung des ganzen Körpers beschreiben mit starker Verfärbung an den Prädilektionsstellen, wie sie für M. Addisonii charakteristisch sind, also Gesicht, Hals, Axilla, Brustwarze, Genitale und Schleimhäute. Ein Teil der Autoren beschreiben die abnorme Pigmentierung als mit den ersten Erscheinungen des M. Basedowii auftretend (wie Friedrich Müller, Burton, Hirschlaff usw.), während andere Autoren wie Chvostek sen., Davis, Hirsch unter anderem Pigmentierungsanomalien auf der Höhe des M. Basedowii beobachten konnten. Hervorzuheben wäre hier schon die Beobachtung Wests, der halbseitige Pigmentierung beim Morbus Basedowii beschreibt, welcher Befund für die Beteiligung des Sympathicus mit Entschiedenheit zu sprechen scheint. In die zweite Gruppe von Pigmentierungen gehören jene Fälle, bei welchen sich hauptsächlich die Pigmentierung an den Augenlidern, am Mund und dessen Umgebung lokalisieren. In diesen Fällen beobachtet man eine leicht dunklere Verfärbung mit einem Stich ins Blaubraune der Oberlider oder besonders der unteren Lider. „Nach oben hin findet diese Verfärbung am häufigsten mit den Augenbrauen ihre Abgrenzung, geht nach innen gegen den Nasenrücken zu und nach unten bis zum Augenhöhlenrande.“ Diese eigentümlichen Pigmentierungen sind hauptsächlich von Jellinek, Teillais als Basedowsymptome beschrieben. Wir finden aber außerhalb des M. Basedowii noch bei einer Reihe von Prozessen der Genitalsphäre die gleichen Pigmentanomalien beschrieben, einmal nach sexuellen Vorgängen, das andere Mal bei geschlechtskranken Frauen und schließlich im Klimax (Chvostek.) Diese Beobachtungen sprechen mit gewisser Wahrscheinlichkeit dafür, auch in diesen Fällen eine Drüsenstörung zu supponieren, wenngleich dieselbe nicht durch eine Drüse allein gesetzt sein dürfte, sondern Folge eines pluriglandulären Prozesses ist. Sattler spricht von 18 Proz., Jackson und Mead von ca. 38 Proz. und A. Kocher von ca. 30 Proz. Pigmentanomalien bei M. Basedowii. A. Kocher beschreibt nun die wichtige

Beobachtung: 1. Daß die Pigmentierung parallel den übrigen Symptomen des M. Basedowii Remissionen unterworfen ist und 2. daß er bereits am 3. bis 5. Tage nach Schilddrüsenoperationen Aufhellungen der Pigmentierungen beobachten konnte. Er sieht in den Pigmentierungen ein Symptom des M. Basedowii und will den Zusammenhang mit dem M. Addisonii nicht akzeptieren. Dafür scheint ihm ein schwerer Fall von Morbus Basedowii zu sprechen, bei dem hochgradige Atrophie des Nebennierenmarkes zu konstatieren war, ohne daß sich auch nur eine Spur von Pigmentierung gezeigt hätte. Nach den jüngsten experimentellen Untersuchungen Blochs scheint nun diese Frage als gelöst, indem Bloch für die Pigmentbildung fermentative Prozesse (Dopaoxydase) verantwortlich macht.

Als ein weiteres Symptom, das zum M. Basedowii in Beziehung gebracht wird und am häufigsten zur Beobachtung gelangt, ist der Haarausfall. Derselbe betrifft die Kopfhaare, seltener die Barthaare, Axillen und Mons veneris. Greenhord, Kocher, Muray usw. beschreiben Ausfall der Augenbrauen und Augenwimpern, während Barnes, Berliner usw. totalen Haarverlust beschreiben. Abnorme Behaarungsverhältnisse sind ein relativ seltener Befund, wurden von Kocher in einem Fall zur Zeit der Verschlimmerung beobachtet und in der Literatur namentlich in einem Falle von Chvostek beschrieben. Im Falle Chvosteks soll das Wachsen der Haare im Gesicht nach Angabe des Kranken noch vor dem Einsetzen der Erkrankung aufgetreten sein. A. Kocher spricht von ca. 75 Proz. Haarausfall bei M. Basedowii und will für Alopecia totalis 25 Proz. annehmen. Nach dem Bericht der Berner chirurgischen Klinik soll nach operativ geheilten M. Basedowii-Fällen vollständige Regeneration des Haarausfalles eingetreten sein. Ein sehr interessantes, allerdings nicht häufiges Symptom ist sowohl das Erbleichen der Haare, als auch das akute Erblassen der Kopfhaare und auch das Ergrauen. Wenngleich auch diese Symptome als von der Schilddrüse abhängig geführt werden, so muß konstatiert werden, daß die Ursache des Haarausfalles bei M. Basedowii nicht klargestellt ist. Inwiefern die übrigen endokrinen Organe Einfluß auf die Behaarung nehmen, andererseits welche Bedeutung konstitutionelle Momente für Behaarungsanomalien abgeben, läßt sich heute mit Sicherheit nicht sagen. Eines muß aber mit allem Nachdruck betont werden: sowie in der internen Medizin spielen auch in der Dermatologie konstitutionelle Momente eine maßgebende Rolle, und vielleicht ist es nicht unangebracht, an dieser Stelle einerseits auf die eminente Bedeutung des konstitutionellen Faktors für die Pathogenese der Dermatosen hinzuweisen, andererseits auf den gänzlichen Mangel einer derart orientierten Betrachtungsweise aufmerksam zu machen. Wenn man sich die Basedowiker näher ansieht, so gehört der größte Teil derselben in jene Gruppe von Individuen, die einem oftmals in der Praxis mit dem Symptomenkomplex der Seborrhoe begegnen. Es würde hier den Rahmen der diesmaligen Betrachtung weit überschreiten, wollte man auf diese Beziehung näher eingehen. Betont soll aber werden, daß die Seborrhoe eine exquisit konstitutionelle Erkrankung

darstellt, eine Erkrankung, für die die Drüsen mit innerer Sekretion sicher einen bedeutenden Faktor abgeben.*) Gerade der Haarausfall stellt Anforderungen an den Arzt, die die Grenze des Spezialfaches erweitern lassen. Gerade beim Haarausfall ist es die erste Bedingung neben der genauen Untersuchung der Kopfhaut, des Haares und dem mikroskopischen Haarbefund sich auch immer gleichzeitig das ganze Individuum genau zu besichtigen. Nur in den allerseltensten Fällen, wie bei Favus, Herpes tonsurans, Alopecia areata luetica usw. haben wir es mit einer streng lokalisierten Hauterkrankung zu tun, während für den größeren Teil der Fälle das Effluvium capillitii bloß ein Symptom einer allgemeinen Erkrankung darstellt. Wenn auch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die Seborrhoe als letzte Ursache für den diffusen Haarausfall in Betracht kommt, so ist damit für die Auffassung der Seborrhoe noch sehr wenig gesagt, andererseits aber kommen sicherlich noch andere Faktoren in Betracht. So sind wir schon seit langem gewohnt, in Fällen von plötzlichem Effluvium capillitii genaueste Allgemeinuntersuchungen vorzunehmen, und je sorgfältiger man untersucht, desto stärker ist der Eindruck, daß man es in den meisten Fällen mit einer abnormen Konstitutionsbeschaffenheit des Individuums zu tun hat, die die Individuen eben, oft auf ganz unbedeutende Reize, mit Haarausfall reagieren läßt. So kommen unserer Erfahrung nach vor allem neben der Seborrhoe, für die wir auch eine abnorme Konstitution supponieren, neben nervösen Reizen in erster Linie Apicitiden, Eiterprozesse in den Tonsillen, Stoffwechselstörungen und nicht zuletzt verschiedenartigste innersekretorische Störungen in Betracht. Es sei gleich hier vorweggenommen, daß wir auch bei Myxödem wie auch bei operativer Athyreose dem Haarausfall als einem konstanten Symptom begegnen können. Damit ist schon implicite gesagt, daß wir nicht in einer Funktionsstörung der Schilddrüse nach einer bestimmten Richtung hin, also in einer Hyper- oder Hypofunktion allein das ursächliche Moment für das Effluvium zu suchen haben werden. In einer großen Anzahl von Fällen handelt es sich vielmehr um eine abnorme Konstitution im Sinne Bauers und eine, vielleicht dieser Konstitution entsprechenden Funktionsstörung der endokrinen Drüsen. Doch möchten wir auf Grund unserer Erfahrungen mit aller Reserve davor warnen, von einer bestimmten Art der Funktionsstörung heute schon zu sprechen; wenngleich in einer großen Zahl von Fällen der Haarausfall ein Symptom der Hyperthyreose darstellt, so verfügen wir über gleichzeitig beobachtete Fälle, für die die Annahme einer Unterfunktion nicht nur der Schilddrüse allein als gerechtfertigt erscheint. An dieser Stelle seien zwei Fälle von totaler Alopecie erwähnt, die wir gerade in letzter Zeit zu beobachten Gelegenheit hatten. Der eine Fall betrifft eine 42 jährige Frau, die laut ihren Angaben infolge einer starken Erregung plötzlich alle Haare verlor. Die genaue klinische Untersuchung ergab bis auf eine erhöhte Erregbarkeit

*) Von größtem Interesse scheinen nach dieser Richtung hin die Beobachtungen Weidenfelds, der während und nach der Schwangerschaft bedeutende Grade von Besserungen der Seborrhoe eintreten sah.

des ganzen Vasomotorensystems, Steigerung der Reflexe, Neigung zu Tachycardie und Schweiß einen negativen Befund. Langjährige örtliche Behandlung des Kopfes erwies sich als gänzlich ergebnislos. Wir selbst bekamen diesen Fall vor ca. einem halben Jahre zur Behandlung, konnten auf Grund unserer Untersuchung eine abnorme Konstitution und zwar im Sinne eines Status degenerativus Bauer feststellen. Schilddrüse war, soweit man es klinisch entscheiden konnte, minder entwickelt. Das Eingehen in die Krankengeschichte ergab eine Trägheit der Darmtätigkeit. Dieselbe faßten auch wir als ein Teilsymptom des status degenerativus auf. Wir supponierten eine Unterfunktion der Schilddrüse. Von diesem Gesichtspunkte aus geleitet, schlugen wir eine Therapie ein, die intern in Verabreichung von Schilddrüsentabletten vorsichtig einschleichend, abwechselnd mit Calciumpräparaten bestanden hat, und lokal in Zufuhr von Arsen in Form einer Arsenpaste und Jod in Form von Pinselungen mit Jodtinktur. Der Erfolg war ein auffallender. Während Patientin vor einem halben Jahre haarlos war, ist bereits der Kopf jetzt voll behaart, die Haare, wie ja nicht verwunderlich, zuerst grau; um nach der ersten Abstoßung mit dem normalen Pigment zu erscheinen.

Der zweite Fall betrifft ein 17 jähriges Mädchen, das, ohne je vorher krank gewesen zu sein, plötzlich an starkem Effluvium erkrankte, um innerhalb von vier Wochen das ganze Kopfhaar zu verlieren. Auch in diesem Falle bestand Status degenerativus, gezeichnet durch Hyperplasie der Zungengrundfollikel, Hypertrophie der Tonsillen, beiderseits mit Eiterpfropfen durchsetzt, Apicitis bilateralis, asthenisches Herz (Tropfenherz). Da vielfach spezialärztliche Behandlung ohne jeden Erfolg blieb, wurden auch wir aufgesucht und konnten durch die Allgemeinuntersuchung — es bestand trockene Haut, empfindliche Haut und zwar Mangel an Dermographismus, jedoch intensiver Juckreiz bei den kleinsten Berührungen, die Haut selbst anaemisch — vorangehend geschilderten Befund erheben. Wir veranlaßten Tonsillektomie beiderseits. Liegemastkur in Höhenluft, verabreichten vorsichtig steigend Schilddrüsentabletten, ließen lokal leichte Reize wirken, wie Resorzinspiritus, Salizylalkohol, Teerpräparate, Quarzlichtbestrahlung, um endlich durch intensive Jodpinselungen einen eindeutigen Erfolg erzielen zu können. Patientin ist in der Lage, ohne Perücke zu gehen und sich bereits einen kurzen, aber vollen Zopf flechten zu können. Die beiden Fälle mögen bloß als ein Hinweis betrachtet werden, wie notwendig es ist, in jedem Falle die Dermatose nicht von der Allgemeinbeschaffenheit des Individuums losgetrennt zu betrachten, sondern in ihr vielmehr bloß ein Symptom einer Allgemeinstörung zu erblicken. Wir glauben, behaupten zu können, daß es keinerlei Störungen im Organismus gebe, ohne daß dieselben in der Haut ihre Veränderung setzen würden. Diese Veränderungen als Ausdruck der jeweiligen Störungen zu fassen, soll das Ziel unserer Betrachtungsweise werden.

Wir begegnen dem Haarausfall auch als einem häufigen Symptom bei Infektionskrankheiten, ohne über die näheren Zusammenhänge Genaueres zu wissen. Im Verlaufe unserer Untersuchung wird es sich

aber zeigen, daß unseres Ermessens der Haarausfall niemals in Abhängigkeit zu einer bestimmten Drüsenstörung gebracht werden kann, sondern unserer Vorstellung nach, der Haarausfall eine der Formen darstellt, in welchen die Sympathicusreizung in die Erscheinung tritt. Im letzten Grund ist für das Effluvium capillitii eine sympathische Störung verantwortlich zu machen. Auf welche Art und Weise die Alteration des Sympathicus zustande kommt, soll an einer späteren Stelle ausgeführt werden.

Mehrere Autoren bringen Störungen des Haarausfalles, wie universelle Alopecie in einen direkten Zusammenhang mit glandulären Störungen. So berichtet W. Sterling[14]) über eine universelle Alopecie nervösen und pluriglandulären Ursprungs. Er gelangt zu dem Schlusse, daß die Alopecia areata ihre Entstehung verschiedenen ätiologischen Momenten verdankt, wie der Infektion, der allgemeinen Intoxikation des Organismus, dem lokalen Trauma, dem psychischen Shok usw. und grenzt jene Fälle, welche pluriglandulären Ursprungs zu sein scheinen, als einen besonderen Symptomenkomplex ab. Montgomery und W. Douglas[15]) beschreiben Alopecie bei Hypothyreose. In ihrem Fall waren bei einem 41 jährigen Mann die Haare am Stirnwinkel und am Hinterkopf ausgefallen, die Kopfhant mit fettigen, fest anhaftenden Schuppen belegt, die Haut war wachsartig dick, fett, Schilddrüse war nicht nachweisbar. Durch eine örtliche Kopfhautbehandlung und innere Verabreichung von Schilddrüsenextrakt besserte sich die Haarbeschaffenheit, der Nachwuchs trat ein. Der Autor will die seborrhoische Beschaffenheit der Haut ebenfalls auf Hypothyreose zurückführen, und dieselbe als einen Ausdruck mangelnder Fettzerstörung auffassen. Durch die Verabreichung des Schilddrüsenextraktes werden eben oxydierende Stoffe zugeführt, welche durch den Mangel der Schilddrüse verloren gegangen waren. (Montgomery u. Douglas.) H. Petersen[16]) beschreibt eine kongenitale familiäre hereditäre Alopecie auf Basis eines Hypothyreoidismus. Es zeigten sich, sowohl bei männlichen als bei weiblichen Mitgliedern der Familie Haarerkrankungen, die bloß das Haupthaar betreffen. Der Ausfall beginnt bereits im 4. bis 6. Lebensjahr, der Nachwuchs wird dünner und kürzer und im Pubertätsalter führt es zu völliger Kahlköpfigkeit. Die Behandlung mit Thyreoidin war bei drei Kindern von 6, 11 und 12 Jahren von gutem Erfolg. Arnold Josefsson[17]) beschreibt einen Fall von Atrophia congenita, bei welchem es sich um eine 16 jährige Patientin handelte, mit Infantilismus des Skelettes, verspätetem Zahnwechsel, unvollständiger Zahnentwicklung, noch unmenstruiert. Die auffälligste Erscheinung bestand aber in einer völligen angeborenen Haarlosigkeit. Die Schilddrüse war vergrößert, trotzdem möchte der Autor eine Hypofunktion derselben annehmen, da alle übrigen Symptome auch ihm für die Annahme einer endokrinen Störung im Sinne einer Unterfunktion zu sprechen schienen. Nach Behandlung mit Organextrakt (Thyreoideatabletten) traten einige neue Haare auf, namentlich war eine deutliche Entwicklung von Haaren der Augenbrauen und der Wimpern zu konstatieren.

Einige Autoren, vor allem Jaquet[18]) weisen auf den Zusammenhang von Haarschwund und Zahnkaries hin, wobei in Fällen von Alopecia areata Jaquet die Alopecie als die sekundäre Störung auffaßt. Im Falle von Jaquet und Rousseau[19]) betraf der Haarausfall ein 14jähriges Mädchen, bei der im 15. Lebensjahr das Einsetzen einer Akromegalie zu beobachten war mit vollständigem Ausfall der Haare, die Schilddrüse war in diesem Falle nicht zu palpieren. Meachen und Provis[20]) berichten über einen Fall von Alopecia areata, der durch eintretende Gravidität geheilt wurde, um mit dem Einsetzen der Menses zu rezidivieren. Sabouraud[21]) beschreibt Fälle von Alopecie im Klimakterium und konstatierte das häufige Zusammentreffen mit Morbus Basedowii. Cedercreutz[22]) beschreibt Alopecie, 6 Monate nach dem Eintreten des Haarausfalles ein Stärkerwerden des Halses und führt die Alopecie auf den eintretenden Morbus Basedowii zurück. Uns scheint in diesem Falle die Diagnose des Morbus Basedowii durch nichts gesichert. Benjamins findet häufig Haarausfall bei großen Strumen. Wenn wir die Literatur überblicken, so scheint es, daß eine ganze Reihe endokriner Drüsen im Augenblicke ihrer Sekretionsanomalie eine Alopecia areata hervorrufen könnten. Es läßt sich aber nicht mit Sicherheit feststellen, ob der Haarausfall in einem kausalen Verhältnis zur innersekretorischen Tätigkeit verschiedener Drüsen zu setzen sei oder ob wir in ihm nicht nur ein Symptom zu erblicken haben, welches den Störungen in den endokrinen Organen koordiniert erscheint. Bedenken wir, daß wir doch auch in der Lage sind, nach Verfütterung kleiner Dosen von Thaliumazetat bei Tieren experimentell eine Alopecie hervorzurufen! Hier sei noch auf die Arbeit Sabouraud's verwiesen, welcher in fünf beobachteten Fällen von Pelade et goître exophthalmique zu folgenden Schlüssen gelangt: Daß die verschiedenen Fälle von Pelade und zwar regelmäßig die schweren und chronischen Fälle in einem direkten Zusammenhang mit dem Morbus Basedowii zu stehen scheinen, daß sich die Alopecie bessern und verschlimmern kann, parallel mit den übrigen Symptomen der Basedow'schen Krankheit. Kinder solcher Kranker mit Schilddrüseninsuffizienz können Pelade mit oder ohne Vitiligo zeigen. Es zeigen sich auch Beziehungen zwischen Pelade und Störungen der Ovarien, und der Autor läßt die Frage offen, welcher Art die Beziehung der verschiedenen Symptome der Schilddrüsenstörung mit dem Pelade ist. Adrian[23]) bringt die Veränderungen der Kopfschwarte vom Typus der Cutis verticis gyrata Unna in einem Falle von Akromegalie mit Hypophysentumor auch in einen Zusammenhang mit Schilddrüsenveränderungen, indem sein Fall zweifellose Myxödemsymptome zeigt, ohne daß aber eine Krankheit der Schilddrüse mit Sicherheit nachzuweisen wäre. Auch Jadassohn[24]) konnte einen gleichen Fall beobachten, bei welchem der Kranke einen thyreopriven Habitus zeigte, so daß Jadassohn an ein Bindeglied denkt zwischen Akromegalie, Myxödem und Cutis verticis gyrata.

Als ein weiteres Hautsymptom des Morbus Basedowii sind die Veränderungen an den Nägeln zu bemerken. Kocher, Kohn, Schultze,

Stern u. a. weisen auf solche Veränderungen an den Nägeln hin, indem die Nägel dünn, stark längs gerifft, schilfernd und brüchig werden und für eine trophische Alteration sprechen, für welche Störungen der inneren Sekretion maßgebend zu sein scheinen. Sie wollen auch darum diese Veränderungen als Basedow-Symptome deuten, weil sie parallel den übrigen Basedow-Symptomen Schwankungen zeigen.

Als ein weiteres Hautsymptom wird die Blässe der Haut angeführt, welche an das Aussehen Chlorotischer erinnern läßt, jedoch mit negativem Blutbefund, welche Tatsache Friedrich Kraus und Friedrich Müller veranlaßte, den Begriff der Pseudochlorose einzuführen. Die Ursache dieser Hautveränderung ist noch unbekannt. v. Virchow dachte an die Enge der Gefäße und glaubte die Hautbeschaffenheit mancher Fälle von Morbus Basedowii aus dem Verhalten der Gefäße erklären zu können. Demgegenüber steht aber die Behauptung Chvostek's, der auch wir uns anschließen müssen, daß ja im allgemeinen beim Morbus Basedowii die Tendenz zur Erweiterung der Gefäße zu beobachten sei. Auch wir möchten uns in der Annahme Chvostek anschließen, diese Hautbeschaffenheit nicht aus der Schilddrüse und ihrer Störung erklären zu wollen, sondern in ihr ein Teilsymptom der für den Morbus Basedowii charakteristischen, abnormen Konstitution resp. des Status regenerativus Bauer zu erblicken.

Von Hauterkrankungen ist es hauptsächlich die Sklerodermie, die in Beziehung zu Schilddrüsenstörung, namentlich zum Morbus Basedowii, gebracht wird. Nachdem Singer[25]) behauptet hat, daß die Erkrankung mit Veränderungen der Schilddrüse in Verbindung steht und Myxödem, Sklerodermie und Morbus Basedowii verwandte Krankheiten sind, welche ihre Ursache in einer krankhaften Tätigkeit der Schilddrüse haben, hat sich eine große Literatur entwickelt, die bestrebt ist, die Sklerodermie nach dieser Richtung hin aufzufassen. Es würde uns zu weit führen und die Grenzen des heutigen Themas weit überschreiten, wollten wir die Frage der Sklerodermie hier eingehend erörtern. Hier sei nur hingewiesen auf die Arbeiten Eulenburgs, Guteling, St. Marie, Kahler, Miar, Kowalewski, Janselme, Raymond, Osler u. a., welche Autoren die Sklerodermie als Hypersekretion der Glandula thyreoidea auffassen. Raymond behauptet, daß eine jede Störung der Schilddrüse Sklerodermie bedingen könne. Hectoen[32]) nimmt in seinem Falle eine Dysthyreoidie auf Grund einer Arteriosklerose der Schilddrüsengefäße, als für die sklerodermatische Hautaffektion ätiologisch in Betracht kommend, an. W. Lissogorenko[35]) betont, daß Beziehungen wohl zwischen Morbus Basedowii und Sklerodermie bestehen, jedoch die Art derselben noch nicht geklärt sei. Nach diesem Autor käme dem Sympathicus als gemeinsame Ursache beider Erkrankungen keine Bedeutung zu, eher meint er, daß die durch Basedow bedingte sekundäre Sympathicusaffektion nur für jene Fälle Geltung haben könne, in denen die Sklerodermie den Morbus Basedow-Symptomen nachfolgte. Wegen der starken Pigmentierung an eine Beziehung mit Morbus Addisonii zu denken, veranlaßt ihn ein Fall, in dem er an einer

34jährigen Frau, bei der sich die Sklerodaktylie als eine Teilerscheinung der Sklerodermie entwickelt hat, Symptome eines Morbus Basedowii neben Pigmentierungen, die für eine Beteiligung der Nebenniere zu sprechen schienen, beobachten konnte. H. Mosenthin[34]) beobachtete einen Fall von Sklerodermie mit einem Symptomenkomplex, der den Verfasser an eine innere Sekretionsstörung denken läßt und zwar im Sinne der Hyperfunktion des chromaffinen Systems, einer Alteration der Hypophyse, Thyreoidea und Nebenniere. Silbley[26]) beobachtete einen Fall von Sklerodermie bei einer 29jährigen Frau, ebenfalls mit leichter Vergrößerung der Schilddrüse. Nach derselben Richtung orientiert ist die Arbeit Little's[27]), welcher Sklerodemie mit Basedow'scher Krankheit und später Myxödem beobachten konnte. Diesen Befunden gegenüber stehen die Beobachtungen vieler Autoren von Fällen sicherer Sklerodermie mit gleichzeitiger Hypofunktion der Schilddrüse. Friedheim[30]) sah in einem Falle von Sklerodermie die Schilddrüse sehr dürftig entwickelt. Uhlenhut[28]) fand einen vollständigen Schwund der Schilddrüse. Schließlich beschreibt Newmark[31]) einen Fall von Sklerodermie mit Symptomen, die auf eine Erkrankung der Hypophyse schließen ließen. Chauffard,[33]) Hillaired und Grünfeld beschreiben Sklerodermie mit gleichzeitiger Erkrankung der Ovarien. Diese Autoren glauben für die bestehende Amenorrhoe die Ovarien verantwortlich machen zu müssen. Endlich sei noch der Beobachtung Pernegrossi's[33]) gedacht, der einen Zusammenhang zwischen Sklerodermie und pathologischer Veränderung der Schilddrüse supponiert und zwar deshalb, weil er erstens das gleichzeitige Vorhandensein von sklerodermatischen Veränderungen in der Haut mit Struma beobachten konnte, zweitens aber, nach Thyreoidtabletten die Haut weniger gespannt und beweglicher finden konnte. Von besonderem Interesse sind uns aber jene Mitteilungen, die sich eingehend mit der Schilddrüsentherapie bei Sklerodermie befassen. Es ist ja klar, daß vor allem diese Beobachtungen, die für einen Zusammenhang von Sklerodermie mit Morbus Basedowii resp. Schilddrüsenveränderungen zu sprechen schienen, neue Gesichtspunkte in die bisherige Therapie dieser Erkrankung bringen mußten. Und es wird nicht zu verwundern sein, wenn der Versuch, Sklerodermie durch Verabreichung von Schilddrüsentabletten zum Verschwinden zu bringen, bereits zu einer Zeit unternommen wurde, zu welcher über die Pathogenese dieser Erkrankung noch keine Einigkeit der Auffassungen herrschte. Andererseits werden die schwankenden Resultate, die eine derart orientierte Therapie zeitigen mußte, nicht überraschen, denn, obwohl vielleicht in manchen Fällen gerade von der therapeutischen Seite aus Einblick in die Pathologie einer Erkrankung zu holen sein dürfte, so sollten in der Regel die therapeutischen Maßnahmen das Exempel der sich als richtig erwiesenen Vorstellung über die Pathogenese der betreffenden Erkrankung darstellen. Little beschreibt in seinem Fall die Entwicklung einer Struma durch Verabreichung von Thyreoidea bei bestehendem Myxödem. Nachdem 1902 Myxödem diagnostiziert war, wurde 1910 die Diagnose Sklerodermie

gestellt und 1911 durch Kocher Schilddrüse ins Knochenmark implantiert. Im Anschlusse an diesen Eingriff nahm Patientin Jodothyrin. Angeblich soll Besserung der Beschwerden aufgetreten sein. Pringle weist in einem Falle von Alopecia areata und Morphea auf den Einfluß innerer Drüsen, speziell der Thyreoidea hin, betont aber weder in diesem Falle noch bei Sklerodermie im Gegensatz zu Little von Thyreoidinbehandlung Erfolge gesehen zu haben. Bunsch beschreibt in einem Falle von diffuser Sklerodermie mit Sklerodaktylie die Erfolglosigkeit der Schilddrüsentherapie. Apert et Leblanc[36]) beschreiben in einem Falle von generalisierter Sklerodermie bei einem 14jährigen Knaben, welches Krankheitsbild sich im Anschlusse an eine Adenophlegmone des Halses herausgebildet hat, eine günstige Beeinflussung der Sklerodermie durch Schilddrüsenverabreichung. Roques[38]) stellt in seiner Arbeit die durch Organotherapie gewonnenen Resultate bei der Behandlung der Sklerodermie zusammen. Am häufigsten wurde Schilddrüsensubstanz angewendet. Roques gelangt zu dem Resultat, daß die Behandlung mit Schilddrüsen Besserung erzielen könne, wie es keine andere Therapie vermag, und führt die zu beobachtenden Mißerfolge nicht auf die Schilddrüsenbehandlung zurück, sondern auf den Umstand, daß die Sklerodermie von verschiedenen Ursachen herrühren könne. Schließlich erwähnt er, die vielen Versuche, die Sklerodermie durch Suprarenin, Hypophysis cerebri-, Hoden- und Ovariensubstanz, Mesenterialdrüse, endlich durch die Kombination zweier Drüsen beeinflussen zu wollen. Er meint, daß es Pflicht sei, in jedem Falle von Sklerodermie organotherapeutisch zu behandeln, in der Behandlung zu wechseln, mehrere Organpräparate zu verwenden und die Resultate geduldig abzuwarten. In einer späteren Mitteilung tritt Roques energisch für die Schilddrüsentherapie ein, er will von 80 Fällen in mehr als der Hälfte Erfolge erzielt haben. Diese Arbeit spricht sehr für unsere Auffassung, in der Sklerodermie keine Schilddrüsenerkrankung allein erblicken zu können. Luithlen schreibt in seiner Arbeit über Sklerodermie, daß er selbst in Fällen, wo Schilddrüsenveränderungen bestanden haben, keine nennenswerten Erfolge durch Schilddrüsentherapie erzielen konnte. (Uhlenhut). Weber, Sachs sprechen von vollständiger Heilung durch Schilddrüsen, Wagner, Pringle, Marsch. Morsseli u. a. berichten über eklatante Besserungen, während Schwert und Kölle gute Heilungserfolge mit dem Präparate Coeliacin, einem Mesenterialdrüsenextrakt, berichten. Luithlen gelangte zu dem sehr berechtigten Schluß, daß, wenn die Sklerodermie eine Hypersekretion der Schilddrüse zur Ursache hätte, jede Schilddrüsentherapie direkt kontraindiziert wäre, und vermutet auch den Einfluß anderer Drüsen, da die Sklerodermie oftmals in der Menopause aufzutreten pflegt. Von Notthafft teilt die Theorien über Sklerodermie in vier Gruppen ein (zit. nach Cassirer), Schilddrüsen-, infektiöse, vaskuläre und neurotische Theorien. Touchard[41]) spricht eine pluriglanduläre Insuffizienz als Ursache der Sklerodermie an. Für die Schilddrüsentheorie schien als einwandfrei, die durch Grünfeld beobachtete Heilwirkung des Thyreoidin zu sprechen.

Mit Thyreoidin, welches nach der Publikation Grünfeld's die größte Aufmerksamkeit auf sich lenkte, wurden gute Erfolge erzielt, von Singer in einem mit Morbus Basedowii kombinierten Fall, weiter von Stiglitz, Weber, Morrow, Sachs, Wagner, Pisko, Morselli, Jakinow, Kornfeld, Marsch, Roques, Schüller, Menitier und Bloch. Diesen Fällen gegenüber stehen Fälle, in welchen keine Erfolge erzielt wurden (Lassar, Biro, Dreschfeld, Friedheim, Schäffer, Herxheimer, Heller, Gebert, Uhlenhut, Touchard, Konstantin et Lefrat, Bäcker, Noorden, Scholtz und Döbel, u. a.) oder die Medikamente ausgesetzt werden mußten wegen Einsetzen von Nebenerscheinungen. So sah v. Noorden nach Thyreoidin eine mehrmonatige Glykosurie. Besonderes Interesse verdienen die Beobachtungen Ösler's, welcher in sechs Fällen von Sklerodermie Thyreoidin verabreichte. Osler[42]) gelangt zu folgenden Resultaten; Im ersten Fall trat leichte Besserung auf, im zweiten Fall trat ebenfalls Besserung ein, doch Osler selbst führt diese auf die Regelung der Diät und die gesamte Lebensweise zurück. Im dritten Fall war nach $1^1/_2$ jähriger Verabreichung des Präparates kein Fortschreiten der Krankheit zu konstatieren. Im vierten und fünften Fall trat trotz monatlicher Darreichung kein Erfolg ein, und schließlich dauerte in einem Falle der Erfolg nur kurze Zeit. Im ganzen schienen dem Autor seine Beobachtungen nicht zugunsten des Mittels zu sprechen, wenngleich er auch durch lange Thyreoidinbehandlung keinerlei Schädigung beobachten konnte. Cassierer verabreichte in zwei Fällen Thyreoidin durch Monate hindurch, ohne jedoch eine günstige Wirkung beobachtet zu haben. Von Notthafft[40]) sah im Thyreoidin bei der Schilddrüsentherapie kein spezifisches Heilmittel, sondern glaubt, daß das Thyreoidin auf den gesamten Stoffwechsel Einfluß nehme und will dessen günstige Wirkungen auf die sklerodermatischen Hautpartien aus dem geänderten Stoffwechsel erklären. Von Uhlenhuth versuchte Nebennierenextrakt ohne jeden Erfolg. Winfield[43]) sah Erfolg durch Darreichung von Nebennierenextrakt. Millard[44]) berichtet über günstige Resultate durch Injektion von Nebennierenextrakt in einem Falle diffuser Sklerodermie, die bis dahin jeder Therapie trotzte. Schwerdt[45]) empfahl eine Behandlung mit Extrakt von Mesenterialdrüsen vom Schaf (Coeliacin 0.3 ein- bis zweimal täglich) und will dadurch Besserung erzielt haben. Endlich sei noch eine Beobachtung von Ravogli[39]) erwähnt, bei welcher aber die Diagnose einer Sklerodermie nicht als gesichert erscheint. In diesem Falle berichtet der Autor, durch Jodkalibehandlung Heilung erzielt zu haben.

---

Als weitere Erkrankungen, welche mit einer Schilddrüsenstörung im Sinne einer Hyperfunktion in einen Zusammenhang gebracht werden, seien vor allem die Urticaria genannt. So beschreibt Joseph einen Fall von Morbus Basedowii, bei welchem die Urticaria schon vorher bestanden hatte. Matthes und Rosenblatt beschreiben Urticaria im Beginne von Morbus Basedowii, schließlich werden von Burton,

Elliot, P. Marie unter anderem Fälle beschrieben, in denen sich im Verlaufe der Basedow'schen Erkrankung Urticaria einstellte. Kocher sah mit Heilung eines Falles von Morbus Basedowii auch die Urticaria abheilen. Revitsch[46]), Lowidville sprechen sich über die chronische Urticaria dahin aus, in derselben eine durch Veränderungen der Schilddrüse hervorgerufene Toxämie zu erblicken, und fordern ein näheres Studium der Schilddrüsenthorapie in diesen Fällen. Wir schließen uns der Ansicht Chvosteks an, die Urticaria in keinen direkten Zusammenhang mit Schilddrüsenveränderungen zu bringen, sondern in ihr eine Komplikation des auf demselben Status degenerativus sich entwickelnden Morbus Basedowii zu erblicken. Weiters wurde das leichte Ergrauen der Haare, das trophische Hautödem Quinckes, als mit der Schilddrüse in einem Zusammenhang stehend, beschrieben. Jedoch sprechen die Fälle Chvosteks, von Homèn, Joseph, Maude gegen die Annahme eines direkten Zusammenhangs mit Morbus Basedowii. Auch uns möchte in den Fällen von Oppenheim und Paeßler die angioneurotische Natur der Gelenkschwellung zweifelhaft erscheinen. Lidödem, leichte Gelenksanschwellungen sind ja Störungen, welche wir nur zu oft als Ausdruck abnormer Konstitution bei Individuen mit dem Status degenerativus Bauer begegnen. Ebenso können wir derbe Hautschwellungen, die schon von Basedow beschrieben wurden, in keinen direkten Zusammenhang mit Schilddrüsenveränderungen bringen. Diesen trophischen Störungen begegnen wir nur zu oft ohne jedes Basedow-Symptom, so daß uns ein Zusammenhang beider Erkrankungen nur durch die Annahme einer abnormen Konstitution verständlich wird. Engelen[47]) beschreibt einen Fall von Erythromelalgie bei Morbus Basedowii, doch stellt Chvostek die Richtigkeit der Diagnose Morbus Basedowii in diesem Fall in Abrede. Schließlich wird Lipombildung und zwar die symmetrische Lipomatose, die Dercum'sche Erkrankung mit der Schilddrüse in einen kausalen Zusammenhang gebracht. Köttnitz beschreibt einen Patienten mit reichlicher Lipombildung und dem Bestehen einer Struma. Payr[48]) beschreibt multiple Lipome, wobei die Schilddrüse im ganzen, besonders im linken Lappen vergrößert war und deutet diesen Befund im Sinne einer Hypersekretion der Schilddrüse. Dagegen fand Curling bei zwei Beobachtungen völliges Fehlen der Schilddrüse bei Bestehen von multiplen Lipomen. Klaussner[49]) fand bei Exstirpation eines größeren Lipoms der linken Halsseite ein Fehlen des linken Schilddrüsenlappens. Spitzer[50]) sah in einem Falle rascher Entwicklung von Lipomen Schwund der Thyreoidea. Hallopeau und Jeanselme wollen die im Verlaufe eines Ikterus beobachteten Riesenlipome in einen Zusammenhang mit der Schilddrüse bringen. Wir möchten auch in diesen Fällen das Auftreten der Lipomatose wohl an das Vorhandensein einer innersekretorischen Störung bedingend knüpfen, aber nur im Sinne eines pluriglandulären Prozesses bei bestehender abnormer Konstitution, welche sich in diesen Fällen gerade durch eine besondere Labilität des vegetativen Systems auszeichnet. Diese Stellungnahme fordern die von uns diesbezüglich gemachten Be-

obachtungen. Die vereinzelten Beobachtungen von multiplen Fibromen in dem Falle Sattlers oder von Hautblutungen wie im Falle Ulrichs, Variot und Reoy, Rogers, Revillod u. a. bei dem Bestehen eines Morbus Basedowii können selbstredend nur als zufällige Befunde gewertet werden. Als besonders interessant erscheinen uns jene Beobachtungen über Ichthyosis, welche für einen Zusammenhang mit Schilddrüsenveränderungen zu sprechen scheinen. So beschreibt S. C. Beck[51]) einen sehr interessanten Fall von Ichthyosis, in welchem anatomische und funktionelle Veränderungen der Schilddrüse gefunden wurden. Das normale Kolloid fehlte vollständig, der Drüseninhalt erschien histologisch vollständig verändert und wird für eine Veränderung der Drüsenfunktion verantwortlich gemacht. Beck kommt zu dem Schlusse, daß die in diesem Falle bestehende Miliartuberkulose Schuld an der Veränderung der Schilddrüse sein konnte und daß die ichthyotische Veränderung der Haut bei der hohen Bedeutung, welche der Schilddrüse für die Hauternährung zukommt, mit dem veränderten Bau resp. der veränderten Funktion der Schilddrüse in einem kausalen Zusammenhang zu stehen scheinen.[11]) Vincent[52]) bringt Fälle von Ichthyosis mit Imbezillität, Sklerodermie, Myxödem, er stellt diese Fälle vor und erwähnt die gemeinsame Pathogenese von Schilddrüsendystrophie und Ichthyosis. Barta stellt einen Fall vor, in dem es sich um eine Frau handelt, mit chronischen Rheumatismen und Ichthyosis an verschiedenen Teilen des Körpers. Schilddrüsenbehandlung brachte die Störung zum völligen Verschwinden, nachdem örtliche Medikationen nutzlos waren. Diese Beobachtungen zeigen nur wieder, daß auch die Ichthyose eine exquisit degenerative Erkrankung darstellt, sich daher auch als ihr koordiniert glanduläre Störungen nachweisen lassen werden und lehren uns andererseits die Wichtigkeit allgemeiner Maßnahmen neben örtlichen Behandlungsmethoden.

---

Fassen wir die für Morbus Basedowii charakteristischen Hautveränderungen zusammen, so gelangen wir etwa zu folgendem Schluß: Als mit dem Morbus Basedowii in einem Zusammenhang stehende Hautveränderungen können nur die Herabsetzung des Leitungswiderstandes der Haut aufgefaßt werden, während die allgemeine Hautbeschaffenheit des Basedowikers, welche in vielen Fällen an die Haut der Pseudochlorotiker (Müller, Kraus) erinnert, mehr auf das Konto eines status degenerativus Bauer, zu buchen wäre. Alle Versuche, Erkrankungen wie Urticaria, Sklerodermie usw. mit Schilddrüsenveränderungen, wie sie für den Morbus Basedowii charakteristisch sind, in einen kausalen Zusammenhang bringen zu wollen, scheinen wenig gestützt, da weder die Klinik noch die Therapie eindeutige, nach einer bestimmten Richtung hin zu verwertende Resultate lieferten. Den vereinzelten zur Beobachtung gelangenden Fällen von Urticaria im Bilde eines Morbus Basedowii stehen die zahlreichen Fälle von Urticaria gegenüber, in denen weder ein Morbus Basedowii, noch auch ein Hyper-

funktionszustand der Schilddrüse nachweisbar wäre. Die Beobachtungen von Urticaria bei Morbus Basedowii könnten vielleicht eher mit den bei Basedow immerhin bestehenden Stoffwechselanomalien in einen Kausalnexus gebracht werden, da ja im allgemeinen Stoffwechselstörungen einen maßgebenden pathogenetischen Faktor im Krankheitsbild der Urticaria abgeben dürften. Offen bleiben müßte die Frage, in wieweit eine jede Stoffwechselstörung eine Störung im Stoffwechsel der Schilddrüse nach sich ziehe — mit anderen Worten, in wieweit eine jede Störung im allgemeinen Stoffwechsel zur Störung im Jodstoffwechsel wird. Es wäre immerhin vorstellbar, daß dem Jod eine entgiftende Rolle zufiele und damit die Schilddrüse indirekt die Giftbildung im Organismus zu überwachen hätte. Gerade nach dieser Richtung hin wären experimentelle Untersuchungen wünschenswert. Auch die von mancher Seite aufgestellte Behauptung, in der Urticaria bloß eine vasomotorische Störung zu erblicken, scheint in dieser Fassung unhaltbar. Gewiß ist im Krankheitsbilde der Urticaria das Vasomotorensystem in einen erhöhten Reizzustand gesetzt. Aber der Weg, auf welchem dies geschieht, ist bisher noch durch nichts erwiesen. Ist die Urticaria, die ein Individuum plötzlich befallen kann, die Ursache für die einsetzende gesteigerte Vasomotorentätigkeit oder die Folge dieses Reizzustandes? Demgegenüber wäre zu überlegen, daß wir bei keiner einzigen Stoffwechselanomalie eine normale Funktion der Vasomotoren vorfinden, sondern vielmehr stets eine Gleichgewichtsstörung dieses Systems nachweisen können. Erblicken wir im Dermographismus ein Symptom, das für den Tonus des Sympathicus verwertbar wäre, so kann gleichzeitig festgestellt werden, daß der gesteigerte Dermographismus auch oft bei Vagotonikern nachzuweisen ist. Eine scharfe Grenze ist eben zwischen beiden Zuständen, nämlich dem sympathikotonischen und vagotonischen, nicht zu ziehen. Dagegen führt eine jede Stoffwechselstörung zu einer Störung des sympathischen — und dadurch des Vasomotorensystems. Und wir finden daher auch bei jedem Falle von Urticaria den geänderten — erhöhten — Sympathikotonus! Wir sehen, wie unscharf und unklar noch all unsere Vorstellungen über diese Frage sind; weder über die Urticaria noch über die verschiedenen Störungen im sympathischen System wissen wir Sicheres. Vieles spricht für die Annahme, die ursächliche Störung der Urticaria im Stoffwechsel zu supponieren, manches dafür, die Urticaria als Neurose aufzufassen, nichts aber für die Annahme einer thyreogenen Störung im Sinne einer Hyperfunktion. Dasselbe gilt für die Sklerodermie. Die Sklerodermie ist eine vasomotorisch-trophische Neurose, in deren Verlauf es oftmals zu Basedow kommt. Der Basedow selbst ist eine Vasomotorenneurose. Und in beiden Krankheitsbildern — Sklerodermie wie Morbus Basedowii — scheint vor allem der Sympathikus schwer betroffen. Gegenüber den zahlreichen Beobachtungen von Sklerodermie mit Morbus Basedowii stehen eben solche von klinisch sicheren Fällen von Sklerodermie ohne Basedowsymptome, ja Fälle mit Myxödem kombiniert. In allen Fällen von Sklerodermie aber ist wohl die Störung des Vasomotoren- und

sympathischen Systems nachweisbar, nicht aber eine Störung der Schilddrüse. Demnach erscheint ein Kausalnexus zwischen Schilddrüse und sklerodermatischer Veränderung der Haut im Sinne von Ursache und Wirkung durch nichts gesichert. Vielleicht hätten wir in dem veränderten Sympathikotonus das verbindende Moment zu erblicken. Denn sowohl die Schilddrüse wie auch die Haut als vegetativ, also sympathisch stigmatisierte Organe werden eine jede Störung des sympathischen Systems durch eine Störung in ihrer Funktion beantworten müssen. Demnach wäre die Schilddrüsenstörung als der Hautstörung koordiniert aufzufassen, und der Schilddrüsenstörung wieder würden die Störungen anderer Drüsen, wie sie in vereinzelten Fällen von Sklerodermie feststellbar waren, entsprechen, denn alle endokrinen Drüsen sind vegetativ stigmatisierte Organe.

Beobachtungen von gehäuftem Auftreten von Ekzemen im Bilde eines Basedow können uns nicht weiter verwundern, noch aber dürfen sie uns verleiten, für ihr Zustandekommen einen Kausalnexus mit der Thyreoidea zu supponieren. Bedenken wir nur, daß für das Zustandekommen von Ekzemen im wesentlichen zwei Momente notwendig sind: der auslösende Reiz- und die ekzematöse Reaktionsbereitschaft. Dadurch aber ist weiteres klar, daß beim Basedow durch den erhöhten Reizzustand, in dem sich der Sympathikus konstant befindet, eine latente ekzematöse Reaktionsbereitschaft besteht. Somit fielen die bei Morbus Basedowii zur Beobachtung gelangenden Ekzeme unter die große Gruppe von Hauterkrankungen, für deren Einsetzen abnorme konstitutionelle resp. konditionelle Momente maßgebend sein dürften.

Eine bedeutende Stellung wurde ganz besonders der Schilddrüse für die Adnexerkrankungen der Haut, vor allem für die Veränderungen im Haarwachstum, eingeräumt. Tatsächlich ist auch der Funktionszustand der Thyreoidea für die Regulierung von Haarwachstum und Haarausfall von gewissem Einfluß. Ob wir aber berechtigt sind bestimmte Veränderungen der Haut zu einer Hyper- resp. Hypofunktion der Drüse in einen Zusammenhang zu bringen scheint mehr als zweifelhaft, da man Haarausfall sowohl bei Hyperthyreoidismus als auch bei Hypothyreoidismus beobachten kann. Andererseits liegen gerade dem Haarausfall so mannigfaltige Ursachen zugrunde, daß es nicht angängig ist, einfach Haarausfall und Morbus Basedowii in einen Zusammenhang bringen zu wollen. So findet sich der Haarausfall häufig als Folgeerscheinung von Infektionskrankheiten, ohne daß es bisher gelungen wäre, über diese Erscheinung Klarheit zu erlangen. Es ließe sich die Annahme einer direkt bakteriziden Wirkung ebenso verteidigen wie die einer Toxinwirkung. Aber es sind doch wieder Fälle von Effluvium capillitii evident, für deren Entstehen weder bakterielle noch toxische Momente in Frage kommen dürften. Immerhin könnte ja in manchen Fällen bakterieller resp. toxischer Störungen, die Schilddrüse das vermittelnde Organ darstellen, indem jede Giftwirkung im Organismus durch einen Jodismus beantwortet würde. Dagegen aber scheinen wieder die vielen Fälle von Hypojodismus zu sprechen — und so könnte besten Falles

bloß von einem Dysthyreoidismus gesprochen werden. All diese der Beantwortung noch harrenden Fragen scheinen von höchster Wichtigkeit und erwarten ihre Lösung von seiten der Experimentalpathologie. Die Klinik allein, ohne das zielsichere Experiment der Theoretiker wird gerade die Pathogenese dieser Symptomenkomplexe nicht klären können. Von der Nervenpathologie dürfte für diese Fragen noch manches zu erwarten sein, denn den Sitz all dieser Störungen glauben wir im sympathischen System lokalisieren zu dürfen. Die Lehre vom Sympathicus aber liegt bisher noch sehr im Argen.

Es müssen daher all die Theorien, welche bloß nach der Schilddrüse hin orientiert sind, als unhaltbar verworfen werden und vielmehr in der abnormen Veranlagung des Individuums i. e. die abnorme Reaktionsbereitschaft des sympathischen Systems, das alle Beobachtungen einigende Band erblickt werden.

---

Als zweite klinische Erscheinungsform, in der wir der Schilddrüsenfunktion in der Pathologie begegnen, ist der Zustand ihrer Hypofunktion, das Myxödem, zu betrachten. Der Zusammenhang zwischen den Funktionsstörungen der Schilddrüse und den Veränderungen der Haut findet gerade im Myxödem und in den Ergebnissen, welche die experimentelle und klinische operative Athyreose zeitigte, ein gutes Fundament. Beim Myxödem ist die Haut im wesentlichen auffallend weiß, gedunsen, kalt, dabei immer trocken. Frühzeitiges Ergrauen der Haare, wie diffuser starker Haarausfall — ja Leopold Lévi und H. de Rothschild haben wirkliche Alopecien beschrieben, — sind charakteristische Symptome. Die Nägel sind brüchig, schilfern sich ab, glanzlos und rissig. Die Zähne sind kariös und fallen leicht aus. Die Schleimhäute des Mundes, des Rachens, des Kehlkopfes und der Nase sind blaß und geschwollen. Das Zahnfleisch erscheint geschwellt, aufgelockert und leicht blutend. Der elektrische Leitungswiderstand ist erhöht zum Unterschiede vom Morbus Basedowii. (Tillmann). Charakteristisch für das Myxödem wie für alle Athyreosen ist die auffallende Trockenheit der Haut (Hyposekretion), während wir bei den Hyperthyreosen, Hyperhidrosis (Hypersekretion) beobachten können. So beschreibt Schotten[53]) die kolossale Schuppung, hervorgerufen durch Trockenheit bei einem Fall von Myxödem, in welchem beim Wäschewechseln ein wahrer Schuppenregen aufgetreten sein soll. Durch Versiegen der Schweißsekretion ist die Perspiratio insensibilis nach Leichtenstern[54]) auf 40 bis 60 Proz. der Norm herabgesetzt. Was die Haut beim kongenitalen und infantilen Myxödem anlangt, wäre noch hinzuzufügen, daß sie sich durch besondere sulzige Teigigkeit und Quellung des Unterhautzellgewebes auszeichnet. Im wesentlichen besteht kein Unterschied gegenüber intra vitam eintretendem Myxödem. Die Häufigkeit der Ekzeme wird sich aus der Neigung der Haut zur Trockenheit, Rauheit und Schuppung zwanglos erklären lassen. Von besonderem

Interesse war es, die Haut nach operativer Athyreosia (Kachexia strumipriva) zu beobachten. Biedl beschreibt die Veränderungen der Haut folgend: „Die Haut ist auffallend weiß, wachsartig, verdickt, gedunsen, dabei immer trocken. Zunächst im Gesicht, dann auch an den Extremitäten besteht eine eigenartig ödematöse Schwellung, die auf Fingerdruck nur zum geringsten Teil schwindet und vielleicht auf eine Änderung der Quellungsverhältnisse und des Wasseraufnahmevermögens des Bindegewebes zurückzuführen ist. Sie verleiht dem ganzen Körper eine besondere Plumpheit, dem Gesichte einen starren Ausdruck. Weiters sind Blässe und Kälte der Haut, Fehlen der Schweißsekretion als objektive, das ständige Kältegefühl als subjektive Symptome zu bezeichnen." Wichtig erscheinen die bei den verschiedenen Myxödemarten pathologisch-anatomischen Befunde der Haut. Im wesentlichen besteht kein Unterschied zwischen kongenitalem und infantilem Myxödem und den übrigen Myxödemformen. Während Aschoff[56]) keinerlei auffällige Veränderungen fand, beschreiben Schlagenhaufer und von Wagner Verdickung der Bindegewebsfasern des Koriums, das subkutane Fettgewebe erscheint auseinandergezerrt und vermehrt. Virchow[55]) fand gehäuften Kernreichtum und gehäufte Zellteilung wie bei Granulationsgewebe. Unna, Hirsch[58]) und E. Cuchier[59]) beschreiben amorphe krystalloide Bildungen, glänzende, stark lichtbrechende Körper in der Haut, welche von Unna[57]) als Niederschläge oder Gerinnungen der mucinartigen Intracellularsubstanz aufgefaßt wurden. Schweiß- und Talgdrüsen, sowie Haarfollikel zeigen Atrophie, welche auf die Hyperplasie des interstitiellen Bindegewebes der Haut zu beziehen sein dürfte. Im übrigen hängen die Befunde der Haut vom Stadium der Erkrankung ab, so, daß man oftmals entzündliche Vorgänge aus dem Verhalten der Blutgefäße nachweisen kann. William Ord[60]) bezieht die eigentümliche Beschaffenheit der myxödematösen Beschaffenheit der Haut auf die gehäuften Mengen von Mucin. Auch andere Hauterkrankungen wurden beim Myxödem beschrieben; so berichtet Jordan über einen Fall von chronisch exfoliierender Dermatitis bei einer Frau mit mangelnder Thyreoidea. Heilberg beschreibt einen Fall von Myxödem mit gehäufter Blasenbildung der Haut. Es ist klar, daß die Erkenntnis von der Natur des Leidens einerseits, die Tierversuche und die Resultate der chirurgischen Klinik andererseits der Therapie einen neuen Weg wiesen. Und wenn wir die Beobachtung von Wagners und Schlagenhaufers betrachten, welche Autoren bei thyreoidektomierten Hunden, Veränderungen an der Haut wie beim Myxödem beobachten konnten, so ist es nur selbstverständlich, daß man versuchen mußte, zuerst beim Tier durch Einverleibung von Schilddrüse eine Rückbildung der Hautveränderungen zu erzielen. Schiff[66]) machte die sehr interessante Beobachtung, daß er thyreoidektomierte Tiere am Leben erhalten konnte, wenn er denselben die Schilddrüse eines anderen Tieres in die Bauchhöhle implantierte. Bircher wandte 1889 diese Beobachtung für Menschen an und implantierte nach vorhergehender Kropfoperation bei einem an Myxödem

strumipriva erkrankten Mädchen Teile einer operativ gewonnenen Struma in die Bauchhöhle. Der Erfolg war ein ausgezeichneter, jedoch nur für zwei Monate, es trat Verschlechterung ein, worauf der Transplantationsversuch mit neuerlichem Resultate wiederholt wurde. Von Horsley versuchte die Implantation von Schilddrüse von Affen oder Schafen stammend und bediente sich der Brusthaut und der subkutanen Einverleibung im Bereiche des Halses; die Erfolge waren nur vorübergehende. Piscuti und Vassale[62]) konnten die Kachexie bei thyreoidektomierten Tieren durch Injektion von Schilddrüsensaft hintanhalten. Als erster versuchte Muray[61]) im Jahre 1891 den Saft tierischer Schilddrüsen zu therapeutischen Injektionen zu verwenden. Er befreite die von Hammel oder Kälbern frisch gewonnene Schilddrüse von Fett und Bindegewebe, hierauf verrieb er die in kleine Stückchen zerschnittene Drüse mit gleichen Teilen Glyzerin + 0,5prozentiger wässeriger Karbolsäurelösung und ließ den Brei 24 Stunden gut verschlossen und gekühlt stehen. Der Brei wurde darauf durch eine Leinwand ausgepreßt und die fleischwasserähnlich trübe Flüssigkeit zur Injektion verwendet. Die Herstellung mußte möglichst steril durchgeführt werden. Aus einer Schilddrüse wurde bei Verwendung von 2 ccm Lösung zirka 3 ccm Saft gewonnen. Der Saft mußte stets frisch bereitet werden und wurde zweimal wöchentlich in Mengen von 1—$1^1/_2$ ccm subkutan injiziert. Die Erfolge waren gute, zuweilen traten Abszesse auf. Howitz,[63]) Mackenzie[64]) und E. Fox[65]) berichteten über vorzügliche Heilerfolge bei oraler Verabreichung der Schilddrüse. Leichtenstern sprach sich für die rektale Verabfolgung in Form von Klysmen aus. Da die Verabreichung in Form von Haschee, auf Butterbrot verstrichen in Mengen von etwa 3—10 g von den Patienten teils unangenehm, teils mit Ekelgefühl vertragen wurde, so lag das Bestreben nach einem fertigen Schilddrüsenpräparat nahe. Vermehren[67]) machte ausgedehnte Stoffwechseluntersuchungen an Individuen mit und ohne Myxödem und verabreichte Thyreoidin (à 0,01 g Pille täglich 1—3 Pillen). Er ließ die gereinigten und zu Brei zerquetschten Kalbsschilddrüsen durch 24 Stunden mit der doppelten Menge Glyzerin stehen, filtrierte hernach, das Filtrat wurde mit Alkohol versetzt, der entstehende Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Baumann[68]) versuchte dann später die Isolierung des wirksamen Stoffes der Drüse und brachte dies als braune, amorphe Substanz mit fast 10 Proz. Jodgehalt als Thyreojodin (Jodothyrin) in den Handel. Durch Bayer in Elberfeld gelangte dieses Thyreojodin mit Milchzucker verrieben und in Tabletten gepreßt (1 g Tablette = $^3/_{10}$ mg Jod) in den Handel. A. Oswald[69]) stellte Jodothyreoglobulin dar, doch werden beide Körper, obwohl sie die gleiche spezifische Wirksamkeit hatten, als verschiedene ckemische Körper angesehen. Ebenso wird das durch S. Fraenkel[70]) dargestellte Thyreoantitoxin als ein einheitlich chemischer Körper bestritten. So wurde der Wunsch immer dringender, einheitliche, genau dosierte Präparate in der Hand zu haben, um damit vergleichend therapeutisch arbeiten zu können. Diesem Bedürfnis kamen vor allem Burrough, Wellcome

in London entgegen, indem sie weißgelbe dosierte Tabletten lieferten. Die Tablette bestand aus getrockneter Schilddrüse, jede 0,324 g frische Drüse enthaltend. Sehr gute Tabletten liefern Merck aus trockener Schafschilddrüse hergestellt, zu 0,1 bis 0,3 g. Ein weißes, geruchloses Pulver aus Schweineschilddrüse mit Milchzucker hergestellt, brachten unter dem Namen Thyraden Knoll & Comp. in den Handel. 1 g Thyraden enthielt 0,7 mg Jod, so daß eine Tablette 0,3 g frischer Drüse entsprach. Kocher machte den Vorschlag, ein Präparat herzustellen, welches aus dem Glyzerinextrakt der Drüse durch Alkohol gefällt und in Pillen dargestellt wird. Dieses Präparat wurde von Haaf als Extractum thyreoideum Haaf (1 Pille entsprach 0,3 g frischer Schilddrüse) hergestellt. Auf Veranlassung von Lennan wurde das Thyreoglandin gemacht (aus den zerkleinerten Drüsen wird durch Mazerieren mit kaltem Wasser und Eindampfen der Lösung das Jodoglobulin gewonnen. Der ausgezogene Drüsenbrei wird mit schwacher Sodalösung gekocht und nach Fällen der Lösung mit Salzsäure und Verdampfen derselben das Thyreoijodin hergestellt. Das Thyreoglandin stellte nun ein Gemisch von Jodoglobulin und Thyreoijodin dar, das in Kapseln oder Tabletten zu 0.2 bis 0,3 g verabfolgt wird, Poehl in St. Petersburg vertreibt Thyreoidin in Tabletten. Auf Veranlassung von Poehl stellte die Firma Merck nicht durch Trocknen der Drüse, sondern aus dem Safte der Drüse Opothyreoidinum dar. Hoffmane-La Roche erzeugten ähnlich wie Merck ein neues Präparat aus Preßsaft: Thyron ist ein Organopräparat, welches durch Tannin gehärtet ist und erst im Darm zur Resorption gelangt und kommt als Pulver- oder Tablettenform in den Handel. Caldwell[71]) unternahm den Versuch, Schilddrüsenpreßsaft bei Tieren intravenös zu injizieren, erzielte aber keine guten Resultate. Da die wirksame Substanz in allen diesen Präparaten nicht sichergestellt erschien, so machte Bennet den Vorschlag, durch Ermittlung des Jodgehaltes den Wert des Präparates zu bestimmen. Wichtig ist, zu achten, daß bei der Herstellung des Präparates auch wirklich stets Schilddrüse zur Verwendung gelangt und daß die Drüse stets nur gesunden Tieren entnommen wird, die Entnahme unter streng aseptischen Kautelen stattfindet und die Drüse womöglich sofort verarbeitet wird. Als die bekanntesten, daher die weiteste Verwendung findenden Präparate seien die von Burrough, Wellcome und Knoll und Merck genannt. Wir bevorzugen die Präparate Knoll und Merck wegen ihrer Verläßlichkeit und langen Haltbarkeit. Was nun die Therapie anlangt, so muß dieselbe stets mit äußerster Vorsicht einschleichend begonnen werden. Wir beginnen mit einer $^1/_2$ bis 1 Tablette als Tagesdosis, kontrollieren den Patienten und steigen allmählich, falls die Medikation vertragen wird. Im Durchschnitt genügen 3 Tabletten als Tagesdosis, um Erfolge beobachten zu können. Stellen sich nach einiger Zeit keine wesentlichen Rückbildungen ein, so ist gestattet, bei genauer Beobachtung des Allgemeinbefindens, des Pulses, die Tagesdosis bis auf 8 Tabletten zu erhöhen. Uns erscheint diese Dosis als Maximaldosis und möchten sie auch nur im äußersten Notfall ange-

wendet wissen. Will man einen Erfolg erzielen, so muß die Darreichung des Präparates mit Konsequenz bis zum völligen Schwinden aller Krankheitssymptome fortgesetzt werden. Viele Autoren empfehlen vegetabilische Diät während der Schilddrüsenbehandlung und beziehen sich auf das Tierexperiment, in welchem oftmals ein ungünstiger Einfluß der Fleischnahrung zur Beobachtung kam. Eine eingeleitete vegetabilische Diät konnte Besserung erzielen. Am Tiere waren es eigentlich Anfälle von Tetanie, die zur Beobachtung kamen, für welche wir nicht die Fleischnahrung verantwortlich machen wollen. Dem Vorschlag, bei der Behandlung des Myxödems Milchdiät und Pflanzenkost zu verabreichen, möchten wir uns nicht unbedingt anschließen, da wir mehr Gewicht auf eine gemischte, reichliche Nahrung legen, bei der Fleich nicht fehlen sollte. Die Erfolge der Schilddrüsentherapie sind bei allen Formen des Myxödems im allgemeinen günstige. Schon nach wenigen Tagen kann manchmal der Effekt deutlich wahrnehmbar werden. Die myxödematösen Hautanschwellungen schwinden, besonders verliert das Gesicht sein geschwollenes Aussehen und die Gesichtszüge treten schärfer hervor. Die Haut verfärbt sich normal, wird feucht nnd warm, die Schuppung schwindet, Schweiße stellen sich ein. Die Haare beginnen zu wachsen und in einzelnen Fällen soll Kahlköpfigkeit gänzlich geschwunden sein. Wenngleich die Erfolge nicht immer die gleichen sind, so sind völlige Mißerfolge nur sehr selten, so daß auch wir uns in der Annahme Cederkreutz anschließen wollen, daß es sich in jenen Fällen von völligen Mißerfolgen entweder um keine Myxödemfälle handelte, oder um schlechte, unverläßliche Schilddrüsenpräparate. Für den Erfolg der Therapie sind Alter der Erkrankten und Dauer der Krankheit von bestimmendem Einfluß. So werden Schilddrüsenpräparate oft viel deutlicher und schneller wirken, besonders wenn die Erkrankungsdauer eine kurze war. Die schönsten Erfolge liefert das idiopathische Myxödem und die Kachexia strumipriva. Was die Dauer der Behandlung anlangt, so genügen nach Cederkreutz gewöhnlich 2 bis 3 Wochen, um die Erscheinung des Myxödems zum Schwinden zu bringen. Wir schließen uns der Ansicht jener Autoren an, welche in jedem Fall auch lange Zeit über die befriedigenden Resultate hinaus, die Verabreichung kleiner Dosen Schilddrüsenpräparate empfehlen. Eine dauernde Darreichung von 0,1 g täglich wird durch lange Zeit fast ausnahmslos vertragen und soll einer etwaigen Rezidive vorbeugen. Denn die Beobachtungen, daß nach einer einmaligen Kur vollkommene Heilung erzielt wurde, ohne daß Rückfälle aufgetreten wären, gehören zu den größten Seltenheiten und zwingen uns die betreffenden mitgeteilten Fälle nur mit größter Skepsis zu verwerten, denn oftmals war es unmöglich, die Patienten längere Zeit nach der Entlassung aus der Behandlung wieder zu kontrollieren, so daß eine Rezidive nicht ausgeschlossen wäre. Die besten Resultate liefert die Thyreoideatherapie gerade auf die myxödematösen Hautveränderungen, während das psychische Verhalten der Patienten oft keine Besserung aufweist. Ewald[79]) mahnt besonders bei Kindern zu größter Vorsicht, weil er oftmals durch Schilddrüsen-

therapie ein übermäßiges Wachstum und dadurch Skoliose und Kyphose auftreten sah, er empfiehlt die Schilddrüsenpräparate stets in Verbindung mit Arsen zu geben, da sie dadurch besser vertragen werden. Nach seiner Ansicht genügen bei längeren Kuren etwa 1 bis 2 mg arsenige Säure täglich. Es bleibt in jedem Fall anheimgestellt, welche Verabreichungsform man wählt, sei es nun die Fowler'sche Lösung oder die asiatischen Pillen oder die Blaudischen Pillen; wir empfehlen entweder bei interner Verabreichung die Arsoferrintabletten oder die Applikation der Kakodylinjektionen. Nicht unerwähnt dürfen die Versuche bleiben: die Schilddrüse in die Milz zu implantieren. Nachdem Stilling[74]) zuerst an Hunden, Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen ausgedehnte Versuche gemacht hat, die ergaben, daß das thyreoidektomierte Tier fast ein Jahr ohne Ausfallserscheinungen weiter lebte und erst nach Splenektomie zugrunde ging, unternahm Payr[73]) bei einem total verblödeten 6jährigen Kind mit schwerem infantilem Myxödem, das im Wachstum zurückgeblieben war, nachdem es durch $3^1/_2$ Jahre vergeblich mit Schilddrüsen gefüttert wurde, ein Stück Schilddrüse, das er frisch der Mutter des Kindes entnommen hat, in die Milz einzupflanzen. Nach 6 Monaten war erhebliche Besserung zu bemerken, die myxödematöse Hautschwellung verlor sich, die Kopfhaare wurden dichter, die Körperlänge hatte um 12 cm zugenommen. Nach kaum 2 Jahren waren die Fortschritte nicht bedeutende. Auf diese Versuche hin gründeten sich zahlreiche Tierexperimente mit den verschiedensten Erfolgen. Es seien nur die Arbeiten erwähnt von Christiani und Kummer,[77]) Carraro.[77]) Tereschkowitsch[80]) u. a. Im besonderen sei noch Carrel's[81]) Versuch erwähnt, die Schilddrüse mit Gefäßen zu exstirpieren und anderen Tieren mit Hilfe der Gefäßnaht zu implantieren, um dadurch unmittelbar die neue Schilddrüse mit dem Kreislauf in Verbindung zu bringen. Jedoch Enderlen und Borst[76]) berichten über an Menschen mißglückte Versuche. Während E. Bircher[75]) für die Transplantation das Peritoneum empfiehlt, weist er gleichzeitig auf die vielen Mißerfolge, weiters auf die kurze Dauer der Resultate und schließlich auf die hohe Gefahr der Operation hin und rät von der Transplantationsmethode entschieden ab. Demgegenüber seien die Fälle Müller,[82]) von Braumann[84]) und schließlich Moszkowicz[83]) erwähnt, welche Schilddrüsengewebe in die Metaphyse der Tibia mit günstigem Erfolg überpflanzten. Es ist klar, daß es nicht nur ausgesprochene Fälle von Myxödem zu sein brauchen, um die Schilddrüsentherapie als indiziert erweisen zu lassen. So wie beim Morbus Basedowii gibt es auch gewiß beim Myxödem zahlreiche Formen, die in die Formes frustes rangieren. Auch in diesen Fällen, die eigentlich in der Praxis einem häufiger begegnen als ausgesprochene Fälle von Myxödem, wird es ratsam sein, die Schilddrüsentherapie einzuschlagen. So konnte Alfred Sänger in einem Falle von Hypothyreoidismus, bei welchem die Thyreoidea fehlte, die Haut am Nacken derb, hart und rissig wurde. durch Thyreoideatabletten vollständige Heilung erzielen.

Fassen wir die beim Myxödem gewonnenen Resultate kurz zusammen, so kommen wir zu dem Schlusse, daß es ganz bestimmte Hautveränderungen gibt, die mit einer Hypofunktion der Schilddrüse in einem kausalen Zusammenhang stehen. Es sind dies jene Hautveränderungen, die dieser Erkrankung eben den Namen Myxödem gaben. Da die Unterfunktion der Schilddrüse sowohl durch das Tierexperiment als auch durch die operative Athyreose, schließlich auch durch die Klinik als erwiesen betrachtet werden kann, so erscheint es als gerechtfertigt, in dieser Gruppe von Erkrankungen zu versuchen, durch Einleitung einer Schilddrüsentherapie die Funktionsstörung zu beheben. Überblicken wir die aus den therapeutischen Bestrebungen gewonnenen Resultate sowohl am Tier als auch am Menschen, sei es nun in Form von interner Verabreichung von Schilddrüsensubstanzen oder durch operative Implantationsversuche von Schilddrüsen, so beweisen die Erfolge selbst ihre Berechtigung. Jedoch konnten wir keine einzige Hauterkrankung in einen direkten Zusammenhang mit einer Unterfunktion der Schilddrüse bringen, da wir Haarausfall, Veränderungen an den Nägeln usw. auch bei Hyperthyreosen beobachten konnten. Trotzdem müssen wir, durch die Erfahrungen des Experimentes und der Klinik ermutigt, in einem jeden Fall, in dem das Bestehen myxödematöser Veränderungen eine Unterfunktion der Schilddrüse supponieren läßt, eine organspezifische Therapie einleiten. Es sei hier ausdrücklich betont, daß wir die Zuführung von Schilddrüsentabletten in Form der Knoll- und Marckschen Tabletten bevorzugen, bei dieser Verabreichung mit äußerster Vorsicht vorgehen und stets das Allgemeinbefinden des Patienten kontrollieren, um andererseits mit aller Konsequenz bis zum gewünschten Erfolg diese Therapie fortzusetzen. Gleichzeitig aber möchten wir gegen die wahllose Verwendung des Arsens Stellung nehmen und Arsen nur bei striktester Indikation therapeutisch anwenden. Denn u. E. dürfte der lähmenden Wirkung, die Arsen auf die Kapillargefäße ausübt, eine weit größere Bedeutung beizulegen sein als dies in der Regel geschieht. An anderer Stelle sollen diesbezügliche Untersuchungen mitgeteilt werden. —

Wenngleich bei Hypofunktion der Schilddrüse die organotherapeutischen Maßnahmen, durch das Experiment und die klinischen Erfahrungen gestützt, eine gut fundierte wissenschaftliche Grundlage zur Voraussetzung haben und daher kein solch regelloses Herumtappen bedeuten, wie dies in der Therapie der Hyperthyreosen der Fall ist, so können trotzdem die für die Pathogenese mancher Dermatosen supponierten Theorien, die versuchen, zwischen Hypofunktion der Schilddrüse und Erkrankungen der Haut eine kausale Relation herzustellen, nur wenig befriedigen. Vor allem ist es die Psoriasis, welche auf eine Unterfunktion der Schilddrüse bezogen wurde. Gewiß gibt es eine ganze Reihe von Fällen, in denen auch wir, eine Aplasie der Schilddrüse anzunehmen, berechtigt sind. Andererseits stehen diesen Fällen von Psoriasis Beobachtungen gegenüber ohne jedwede nachweisbare Schilddrüsenanomalie. Ebensowenig wie es möglich wird, trotz des häufig zu beobachtenden Zusammentreffens von Psoriasis mit Lues eine luetische

Grundlage für die Psoriasis anzunehmen, ebensowenig geht es an, auf vereinzelte Beobachtungen gestützt, in einer Hypofunktion der Schilddrüse das erklärende Moment für das höchst merkwürdige Krankheitsbild der Psoriasis zu erblicken. Daß eine innersekretorische Störung für das Zustandekommen der Psoriasis notwendig ist, glaube ich behaupten zu dürfen. Aber diese innersekretorische Störung bloß als degeneratives Stigma aufgefaßt. Zum Zustandekommen der Psoriasis bedarf es eben eines status degenerativus, und zwar scheint die für die Psoriasis typische abnorme Körperanlage durch eine abnorme Funktion des endokrinen Systems determiniert zu sein. In jedem Falle von Psoriasis läßt sich nämlich eine Dysfunktion der endokrinen Drüsen nachweisen. Mit dieser Dysfunktion steht wieder die abnorme Ansprechbarkeit des Sympathicus in einem Zusammenhang, der ja für das Zustandekommen der Psoriasis einen integrierenden Faktor abgibt. Die von einer Seite aufgestellte Behauptung, im Serum von Psoriatikern eine dem Adrenalin ähnlich wirkende Substanz anzunehmen, weil im Experiment das Serum eine gefäßverengernde Wirkung entfaltet, bedarf weitgehendster Nachprüfung. Diese Beobachtung würde allerdings für den Ajodismus sprechen, wenn sich als experimentum crucis mit dem Blute des Basedowikers gefäßerweiternde Wirkungen feststellen ließen ...

Außer der Psoriasis sind es im wesentlichen Adnexerkrankungen — Störungen des Haarwachstums und Nagelerkrankungen — die experimentell wenig fundiert mit der Hypofunktion der Schilddrüse in einen Zusammenhang gebracht wurden. Auch hier gilt dasselbe wie bei den Hyperthyreosen; der Klinik hätte sich das Experiment zu gesellen. Statt rascher Verallgemeinerungen und schnellen Aufstellen von Hypothesen — ruhige methodische Arbeit und in die Tiefe gehende Beobachtungen.

Erscheint uns die Schilddrüsentherapie bei myxödematösen Zuständen aus logischer Notwendigkeit indiziert, so müssen Versuche im Sinne von Byron Bramwell, welcher Psoriasis mit Schilddrüsentabletten zu behandeln vorschlug, als gänzlich unbegründet zurückgewiesen werden. Die Beobachtung, daß chronische Ekzeme, welche bei Myxödem auftreten können, durch Thyreoideaverabreichung zum Schwinden gebracht werden, darf nicht in dem Sinne verwendet werden, als ob die Schilddrüsentherapie einen direkten Einfluß auf das Ekzem ausübe. Wir müssen uns die Abheilung des Ekzems in derartigen Fällen so vorstellen, daß die Schilddrüsentherapie die myxödematösen Hautveränderungen zur Rückbildung bringt und eben dadurch die Disposition, an Ekzemen zu erkranken, aufgehoben erscheint. Nachdem Byron Bramwell 1893 die Schilddrüsentherapie bei Psoriasis einführte, wurde der Versuch gemacht, diese Behandlungsmethode bei allen Fällen von Psoriasis in Anwendung zu bringen und so konnte Heinsheimer bereits 1895 über 93 Fälle berichten, von denen 39 geheilt, 36 unbeeinflußt waren, 18 Fälle sich verschlimmerten. Zur Behandlung kamen frische Hammelschilddrüsen und später Jodothyrin (Baumann), welches namentlich von Groß[86] empfohlen wird, und Thyreoidin. Zumbusch beschreibt von 24 Fällen von Psoriasis 11 Heilungen. Er verabreichte

bis 8 Tabletten pro die, kam aber meist mit 2—3 Tabletten aus. Trotzdem beschreibt auch er Fälle, die bei Behandlung bis zu 6 Tabletten täglich Verschlimmerungen zeigten. Ebenso behandelte Zumbusch Ekzeme mit Schilddrüsentabletten, von denen er unter 12 Fällen in 9 Fällen Heilung gesehen haben will. Paschkis und Groß brachten in 6 Fällen durch Jodothyrin die Psoriasis zum Schwinden, sie verabreichten bis 8 g pro die, beobachteten dabei aber Zeichen von Thyreoidismus. Dockrell beschreibt schöne Erfolge mit Behandlung kleiner Dosen bei Kindern. Weiters berichten Hager und King über Fälle von Psoriasis, die 14 und 20 Jahre gedauert haben, jeder Therapie trotzten, um dann auf Schilddrüsenverabreichung zu schwinden. Rille[85] berichtet gleichfalls über erfolgreiche Behandlung der Psoriasis durch intramusculäre Injektionen von Jodipin. Er applizierte täglich 20 ccm 25prozentigen Jodipins. Weiters berichten u. a. Spiethoff über günstige Beeinflussung der Psoriasis durch Thyreoidin. Älter als die Schilddrüsenbehandlung war die Behandlung der Psoriasis durch Jodkalium. Haslund verabreichte auf die Empfehlung Graefes bei Psoriasis große Dosen von Jodkalium, indem er mit 3—4 g pro die beginnt und jeden 3. bis 4. Tag um 1—2 g steigt, so daß der Patient in wenigen Wochen auf 30—40 g pro die gelangt. Einige Autoren gingen bis zu 50 g. Es wird berichtet, daß ein Patient innerhalb 40 Tagen bei einer Tagesdosis von 60 g 1175 g Jodkali zu sich nahm (Groß). Diesen Mitteilungen gegenüber stehen die Arbeiten Abrahams, der keinen günstigen Erfolg durch Schilddrüsenapplikation verzeichnete. 1910 spricht sich Little Graham über die Schilddrüsentherapie dahin aus, daß er nur in sehr wenigen Fällen eine gute Wirkung beobachten konnte. Wichtig erscheint uns ein Fall Ewalds zu sein. Er berichtet über zwei Fälle: in dem einen trotzt eine langjährig bestehende Psoriasis jedem therapeutischen Bemühen, um auf Schilddrüsenbehandlung vollkommen zu schwinden, während in dem anderen Falle — es handelte sich um einen Mann, der wegen Fettleibigkeit täglich 4—5 Tabletten bekam, — während einer Behandlung mit Schilddrüsentabletten eine Eruption von Psoriasis auftrat. Kaposi dachte den allgemeinen Ernährungszustand durch Verabreichung von Jod herunter zu bringen und daraus die günstigen Resultate bei Psoriasis erklären zu können. Dieser Ansicht gegenüber stehen die Beobachtungen Groß s, der durch Jodothyrinbehandlung Gewichtszunahme beobachtete. Groß verabreicht 0,5 g, Jodothyrin anfangs und steigt nach 2—3 Tagen um 0,5 g. L. Mabille verwendet in seinen KurenJodothyrin mit Arsen, um die Nebenwirkung des Jod auszuschalten. Interessant erscheint uns eine Mitteilung Leopold Lévis[87]), welcher eine ziemlich schwere Psoriasis durch Verabreichung von Hodentabletten zum Schwinden bringen konnte. Überblicken wir die bei Psoriasis gewonnenen Resultate, so gelangen wir zu dem Schlusse, daß die Beobachtungen über Schilddrüsenverabreichung durchaus nicht übereinstimmende sind, so daß wir die günstigen Resultate als einen nur zufälligen Befund ansprechen und zwar in dem Sinne, daß wir es eben in den Fällen von Psoriasis mit einer abnormen Konstitution des Individuums zu tun haben, bei

der natürlich auch die Drüsen mit innerer Sekretion abnorme Verhältnisse aufweisen werden. Es wird daher immer notwendig sein, nicht nur bei einer Psoriasis, sondern auch bei allen übrigen Hauterkrankungen, vor allem die Konstitution des Individuums ins Auge zu fassen, denn es werden in jedem einzelnen Falle die Abnormitäten sich in einem anderen System lokalisieren können, und in solchen Fällen ist es klar, daß eine Allgemeinbehandlung vieles zu leisten imstande sein wird. Wir möchten die Fälle, in denen Schilddrüsentherapie günstige Resultate bei Psoriasis lieferte, in dem Sinne zu deuten versuchen, daß es sich eben in diesen Fällen um einen Status degenerativus gehandelt haben mag, bei dem gerade die Schilddrüsenstörung als Ausdruck der abnormen Konstitution im Vordergrund der Erscheinungen gestanden hat. So wird es uns verständlich, daß in einem solchen Falle die eingeleitete Schilddrüsentherapie von Erfolg begleitet ist, indem sie die für die Psoriasis notwendige Disposition im günstigen Sinne verändert. Nach der gleichen Richtung müssen wir die seit alters her bekannte Allgemeintherapie bei Psoriasis, die in der Verabreichung von Arsen besteht, uns zu erklären versuchen. Daß das Arsen auf die Psoriasis keinen spezifischen Einfluß ausübt, können wir als gesichert annehmen. In welcher Weise in diesen Fällen das Arsen wirkt, wissen wir nicht, jedoch glauben wir, daß die durch Arsen gesetzten Veränderungen in den Kapillargefäßen nicht ganz ohne Bedeutung auf den psoriatischen Krankheitsprozeß bleiben können, eine Ansicht, die wir übrigens auch durch H. H. Meyer vertreten finden. Bedenken wir doch, daß gerade die kapillaren Blutungen für die Psoriasis als pathognomonisches Symptom zu werten sind. Es sei hier ein Fall erwähnt, den wir gerade in letzterer Zeit beobachten konnten. Es handelte sich um eine 40jährige Frau mit ausgesprochener Adipositas vom Typus Fröhlich, also der Dysthrophia adiposo-genitale. Diese Frau leidet seit vielen Jahren an Psoriasis. Außer den typischen Lokalisationsstellen Ellenbogen, Knie usw. sind fast der ganze Rücken und auch die Brust, die Nabelgegend, die Fossa poplitea mit psoriatischen Herden besetzt. Die allgemeine Konstitutionsbeschaffenheit der Patientin ließ an eine hypophysäre Veränderung denken. Gleichzeitig war auch eine Unterentwicklung der Schilddrüse nachzuweisen. Es ist klar, daß man in diesem Falle an einen pluriglandulären Prozeß, aber nicht im Sinne eines für die Psoriasis auslösenden Momentes denken mußte, sondern vielmehr diese glanduläre Störung als Teilerscheinung des Status degenerativus werten könnte. Nachdem die verschiedentlichste Therapie nutzlos war, so wurden in diesem Falle Hypophysintabletten kombiniert mit Schilddrüsentabletten verabreicht und die psoriatischen Herde einfach mit Jodtinktur bepinselt. Wenngleich wir heute noch kein abschließendes Urteil über diesen Fall geben können, so können wir doch bemerken, daß sich schon nach kürzesten Pinselungen Rückbildungen der Herde einstellten.

---

## Zusammenfassung.

Zum Schlusse seien die gewonnenen Resultate unserer Untersuchungen in Kürze zusammengefaßt. Myxödem und alle bei Myxödem zu beobachtenden Hautveränderungen dürften mit der Hypofunktion der Schilddrüse in einem kausalen Zusammenhang stehen. Daher lieferte auch in allen diesen Fällen die Schilddrüsentherapie eindeutige, günstige Resultate. Inwieweit Ekzeme und sonstige bei Athyreose zu beobachtenden Hauterkrankungen auf eine Funktionsstörung der Schilddrüse zu beziehen sind, ist eine heute noch nicht zu entscheidende Frage. Wir allerdings möchten keinen direkten Zusammenhang annehmen, sondern glauben vielmehr in dem durch die Hypofunktion der Schilddrüse gesetzten abnormen Stoffwechsel den für das Einsetzen der Hautveränderungen maßgebenden Faktor zu erblicken. Zur Entstehung, beispielsweise eines Ekzems bedarf es eines auslösenden Reizes, der verschiedenster Natur und verschiedenster Stärke sein kann. Diesem Reiz kommt aber bloß der Charakter eines auslösenden Momentes zu, während das Auftreten des Ekzems durch die Hautbeschaffenheit (Reaktionsbereitschaft des Organs) des Individuums bestimmt wird. Auch für die Hautbeschaffenheit und die ihr entsprechenden Erkrankungen sind die beiden wesentlichsten Faktoren in konstitutionellen und konditionellen Momenten zu erblicken. Und so würde der geänderte Stoffwechsel ein solch konditionelles Moment für die Hauterkrankungen abgeben. Es wird eben die Haut beim Myxödematösen jeden Reiz, welcher Natur er auch immer sein mag, anders als beim Normalen beantworten lassen.

Was aber die Hautveränderungen beim Morbus Basedowii anlangt, so müssen wir einfach jeden kausalen Zusammenhang, der für ein Bestehen zwischen Schilddrüsenhyperfunktion und Haut in der Relation von Ursache und Wirkung supponiert wurde, ablehnen. Eine solche Relation scheint weder durch das Experiment noch durch die Klinik noch schließlich durch die therapeutischen Resultate gestützt zu sein. Die allgemeine Hautbeschaffenheit, wie sie der Basedowiker resp. jede Hyperthyreose zeigt, begegnen wir bei allen Individuen mit abnormer Konstitution und sehen in ihr bloß den Ausdruck des Status degenerativus (Bauer) der Haut. Alle übrigen mit dem Morbus Basedowii in eine kausale Relation gebrachten Erkrankungen, wie Urticaria und vor allem die Sklerodermie können unseres Ermessens aus keiner Schilddrüsenstörung, sei es nun eine Hyper- oder Hypofunktion erklärt werden, sondern stellen ein der Schilddrüsenstörung koordiniertes Symptom dar. Wir möchten vielmehr für all diese verschiedenartigen Hauterkrankungen eine besondere Labilität im vegetativen System als das ihnen gemeinsame Moment verantwortlich machen und den Störungen eine Reizung des Sympathicus zugrunde legen. Die endokrinen Drüsen sind sympathische, vegetative Organe, und so muß eine jede Störung der Drüsen das ganze sympathische System treffen, ebenso wie eine jede Reizung des Sympathicus eine Störung des innersekretorischen Systems setzen

wird. Aus dieser Vorstellung resultiert aber auch die Annahme der Existenz pluriglandulärer Prozesse, und somit müßte jede Theorie, die es unternimmt, für die Pathogenese einer Erkrankung eine uniglanduläre Störung zu supponieren, in sich selbst zusammenfallen. Wie wir in einer klinischen Studie über den Morbus Basedowii und die Hyperthyreosen zeigen konnten, fassen auch wir gleich Chvostek den Morbus Basedowii im Sinne Charcots und Trousseaus als eine Sympathiconeurose auf degenerativer Grundlage (Status degenerativus Bauer) auf. Die Störungen in der Schilddrüse sind ein ebensolches Symptom, wie der Haarausfall und die Tachycardie es sind. Daher wird es uns nicht weiter wundernehmen, oftmals dem Haarausfall als einem Symptom bei Hyperthyreosen zu begegnen, wie ihn auch andererseits als ein Hautsymptom bei Myxödem anzutreffen. Denn führt Sympathicusreizung zum Morbus Basedowii, so setzt Myxödem eine Sympathicolähmung. Durch eine derartige Betrachtungsweise wird es uns aber auch klar, warum wir der Urticaria so häufig beim Morbus Basedowii begegnen, wie überhaupt wir erst dadurch für die Pathogenese der Urticaria das richtige Verständnis gewinnen. Wir kennen den Dermographismus als Ausdruck gesteigerter Sympathicoreizbarkeit und sprechen ihn auch als ein für Sympathicotoniker im Sinne von Eppinger und Heß charakteristisches Symptom an. Andererseits weisen wir auch in jedem Falle von Urticaria einen Dermographismus nach. Und so konnten wir in vielen Fällen chronischer Urticaria Störungen von seiten der Schilddrüsenfunktion annehmen, ohne uns aber Rechenschaft geben zu können, welcher Art diese Störungen seien, so daß auch wir in einer Hyperfunktionsstörung der Schilddrüse das für die Urticaria maßgebende Moment zu erblicken glaubten. Erst ein genaues Studium der Urticaria verschaffte uns einen tieferen Einblick in diese Frage. Wenn man nämlich jeden Urticariaerkrankten einer genauen Allgemeinuntersuchung unterzieht, so läßt sich die Urticaria in jedem Falle als ein Symptom eines Reizzustandes des Sympathicus oder besser des vegetativen Systems ansprechen. Wo nun der Reiz den Sympathicus treffen mag, ob nun im Ganglion oder in einer endokrinen Drüse, ist für den Verlauf der Erkrankung belanglos. So werden uns auch die Fälle von Urticaria verständlich, die wir bei Stoffwechselstörungen beobachten konnten. Die Schilddrüse stellt den Jodregulator des Körpers dar, indem das Jod die Aufgabe hat, den Körper zu desinfizieren und zu entgiften. Daher wird jede toxische Störung durch eine Mehrproduktion an Jod von seiten der Schilddrüse im Organismus beantwortet werden müssen. Denn der Körper verfügt eben auch über Antikörper, welche dem Mineralreich angehören. Diese Mehrproduktion an Jod aber führt zu einer Gleichgewichtsstörung in der Funktion der Schilddrüse und dadurch zu einer Reizung des ganzen vegetativen Systems, also gleichzeitig aller endokrinen Drüsen und des gesamten Sympathicus. So wäre auch im letzten Grund die Urticaria als Ausdruck einer Sympathicoreizung, der Schilddrüsenstörung koordiniert, anzusehen. Ebenso wie jede Urticaria fassen auch wir die Sklerodermie als eine der vielen

Formen auf, in denen die Sympathicusneurose imponieren kann. Daher wird es uns nicht wundern, der Sklerodermie so häufig beim Morbus Basedowii zu begegnen, da sich ja beide Erkrankungen aus gemeinsamem Boden der abnormen Konstitution (Chvostek) resp. dem Status degenerativus (Bauer) entwickeln. Den Mechanismus, der zur Entstehung der Sklerodermie notwendig sein dürfte, aufzuzeigen, weiters die für diese Erkrankung als maßgebend in Betracht kommenden Momente, die notwendig sind, um den sklerotischen Prozeß einmal in die Haut, ein anderes Mal z. B. in das Nervensystem lokalisieren zu lassen, hier näher zu besprechen, würde den Rahmen dieser Arbeit weit überschreiten und sei auf eine eben im Erscheinen befindliche Studie „zur Pathogenese der Sklerodermie" hingewiesen.

Diese Überlegungen führen uns zu dem Schlusse, daß für das Einsetzen einer Schilddrüsentherapie eigentlich nur die reinen Formen von Myxödem eine strenge Indikation abgeben. Bei allen anderen Hauterkrankungen ist die Schilddrüsentherapie in der Form, wie sie bei der Psoriasis und wie sie bei der Sklerodermie, ja auch bei Urticaria von der Mehrheit aller Autoren gehandhabt wird, kontraindiziert. Vielmehr stellt die Schilddrüsentherapie eine der vielen Möglichkeiten dar, um die gesamte konstitutionelle Veranlagung eines Individuums nach einer bestimmten Richtung hin abzuändern und vielleicht dadurch die für die betreffende Erkrankung maßgebende Disposition fortzuschaffen. Demnach wird es nicht immer möglich sein, nur ein Organ therapeutisch zu verabreichen, sondern es wird stets dem Kliniker allein überlassen bleiben müssen, in jedem einzelnen Fall, vom Gesamthabitus und dem Allgemeinzustand des Patienten ausgehend, auch kombinierte Organotherapie zu betreiben, wie dies z. B. in der gleichzeitigen Verabreichung von Thyreoidin und Hypophysin in einem Falle von Psoriasis, auf den wir bereits hingewiesen haben, der Fall gewesen ist. Eine derartig orientierte Therapie wird einerseits die genaue Betrachtung des Allgemeinzustandes des Individuums zur Voraussetzung haben, andererseits aber den Gedanken verfolgen, daß wir es eben in jedem Fall stets mit pluriglandulären Störungen zu tun haben. Die in diesem Sinn betriebene Allgemeinbehandlung würde gleichsam die lokale Medikation sensibilieren, sie würde gleichsam die Rezeptoren für all die Reihen von Mitteln, die wir seit längerer Zeit bei den verschiedenen Hauterkrankungen zu geben gewohnt sind, mobilisieren. Es sei hier an dieser Stelle an die bedeutenden Untersuchungen Steinachs erinnert, welchem Forscher es in letzter Zeit gelungen ist, durch Hodenimplantation einen Fall von Homosexualität zu heilen (Steinach und Lichtenstern). Dieser Fall sei nur als Hinweis erwähnt, wie wichtig es ist, neben den rein örtlichen therapeutischen Maßnahmen stets in jedem Falle dem Gesamtorganismus des Individuums besondere Aufmerksamkeit zu schenken und zu versuchen, die verschiedensten Angriffsmöglichkeiten im Individunm auszunützen. Die Haut läßt eben, wenn auch in den verschiedensten feinsten, oftmals nur schwer erkennbaren Schattierungen jede Störung im Organismus in Erscheinung treten, und wird

daher auch von Individuum zu Individuum und von Zeit zu Zeit den gleichen Reiz mit der ihr eigentümlichen spezifischen Reaktion beantworten lassen. In dieser ihr eigentümlichen spezifischen Reaktion aber findet die jeweilig bestehende Konstitution des Individuums ihren Ausdruck.

Eine derart orientierte Betrachtungsweise aber weist der Pathologie und Therapie der Hauterkrankungen einen neuen Weg.

---

# VII. Die Wechselbeziehung zwischen Glykogen und Traubenzucker in der Leberzelle und ihre Bedeutung für die Lehre vom Pankreasdiabetes.

Von

E. J. Lesser-Mannheim.

„Le foie a ici un rôle tellement important à remplir, qu'il devient en réalité chez l'homme et les animaux le pivot de la question de la glycogenèse normale, aussi bien que de la glycogenèse pathologique ou diabétique."

Claude Bernard, Leçons sur le diabète. Paris 1877, S. 273.

Inhalt.



Literaturverzeichnis.

Abderhalden und Rona, Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**. 1904. S. 303.
Bang, J., Der Blutzucker. Wiesbaden 1913.
— Ljungdahl und Bohm. Hofmeisters Beitr. **9**. 1907. S. 408; **10**. 1907 S. 1 u. S. 312.
— Bioch. Zeitschr. **32**. 1911. S. 417; **49**. 1913. S. 1 u. S. 81; **56**. 1914. S. 153.
Barrenscheen, Biochem. Zeitschr. 58. 1913. S. 277.
Bayliss, Das Wesen der Enzymwirkung. Deutsch von Karl Schorr. Dresden 1910.
Bernard, Cl., Akademiesitzung v. 23. März 1857.
— Leçons sur le diabète. Paris 1877.
Cremer, Berliner Berichte. **32**. 1899. S. 2062,
Embden, Hofmeisters Beitr. **6**. 1906. S. 44.
Fröhlich und Pollack, Schmiedebergs Arch. 77. 1914. S. 265 u. 299.
Gigon, diese Ergebnisse. **9**. 1912. S. 206.
Grube, Journ. of physiol. **29**. S. 276.
— Pflügers Arch. **107**. S. 483 u. 490; **118**. S. 1; **121**. S. 636; **128**. S. 118; **139**. S. 165.
Harden und Young, The biochem. Journ. **13**. 1913. S. 630.

Hofmeister, F., Kohlehydratstoffwechsel der Leber. Vortrag der Notnagel-Stiftung. Wien 1913.
— Schmiedebergs Arch. **26**. 1891. S. 355.
Lépine, Diabète sucré. Paris 1909. S. 124.
Lesser, E. J., Biochem. Zeitschr. **52**. 1913. S. 471; **54**. 1913. S. 236 u. S. 252; **55**. 1913. S. 355; **65**. 1914. S. 400.
— Zeitschr. f. Biol. **46**. 1911. S. 467.
— und J. Grode, Ebenda. **60**. 1913. S. 371 u. 388.
— Med. Klin. 1912. Nr. 24.
— Zentralbl. f. Physiol. **26**. Nr. 7. S. 327.
— Münchner med. Wochenschr. 1913. Nr. 7.
Maignon, Compt. rend. 28. Oktober 1907.
— Journ. de méd. veter. et de Zootechnique. Mai 1911.
Markuse, Zeitschr. f. klin. Med. **26**. S. 225.
Masing, Schmiedebergs Arch. **69**. 1912. S. 431.
Michaelis, Die Wasserstoff-Ionen-Konzentration. Berlin 1914. S. 74.
Nerking, Pflügers Arch. **85**. S. 130.
Nishi, Schmiedebergs Arch. **62**. 1910. S. 170.
Otto, Zeitschr. f. Biol. **28**. 1891. S. 243.
Parnas und Baer, Biochem. Zeitschr. **41**. 1912. S. 386.
Pavy, Diabetes mellitus (Deutsch). Göttingen 1864.
— Physiologie der Kohlehydrate (Deutsch von Grube). Leipzig u. Wien 1895.
— Über den Kohlehydratstoffwechsel (Deutsch von Moeckel). Leipzig 1907.
Schirokauer und Wilenko, Zeitschr. f. klin. Med. **70**. 1910. 3. u. 4. Heft.
Schöndorff und Suckrow, Pflügers Arch. **138**. 1911. S. 358.
Seegen, Zuckerbildung im Tierkörper. 1890. S. 151.
Starkenstein, Biochem. Zeitschr. **24**. 1910. S. 191.
— Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **10**. 1911. S. 1.
Verzar, Biochem. Zeitschr. **58**. 1913. S. 140; **66**. 1914. S. 75.
Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. **21**. 1909. S. 381, 432, 469.
Zegla, Biochem. Zeitschr. 16. S. 111. 1909.

---

Das Glykogen, die „tierische Stärke", wurde von Claude Bernard 1857 entdeckt. Im Gegensatz zur pflanzlichen Stärke löst es sich leicht in kaltem Wasser zu einer kolloidalen, stark opalisierenden Lösung, die sich mit Jod weinrot färbt. Seine chemische Struktur und Molekulargröße sind unbekannt. Durch Hydrolyse mit Salzsäure erhielt Nerking etwa 97 Proz. des Glykogens als Traubenzucker. Der Aufbau des Glykogens aus Traubenzucker ist bisher im Laboratorium des organischen Chemikers nicht gelungen. Der tierische Organismus bildet indessen mit Leichtigkeit in wenigen Stunden aus Traubenzucker und anderen Monosacchariden beträchtliche Mengen Glykogen (Otto). Grube hat alsdann gezeigt, daß auch nach dem Tode des Tieres in der herausgeschnittenen Leber die Glykogensynthese noch vor sich geht. Ihm sind Nishi, Parnas und Bär und zuletzt Barrenscheen gefolgt. Bei seinen grundlegenden Versuchen am Warmblüter (Katze, Kaninchen, Hund) verfährt Grube folgendermaßen: Nach Eröffnung der Bauchhöhle wird eine zum Durchblutungsgefäß führende Kanüle in die Milzvene eingebunden, dann distal von der Einmündung der Milzvene ein Faden um die Pfortader gelegt. Jetzt wird ein Leberlappen abgebunden und sofort auf Glykogen analysiert. Nunmehr wird der Brustkorb eröffnet, eine Kanüle in die untere Hohlvene ein-

gebunden, der Faden um die Pfortader zugezogen und die Durchströmung aus dem Durchblutungsgefäß in Gang gesetzt. Diese nicht ganz einfache Versuchsanordnung benutzt Grube, um den Blutdurchfluß durch die Leber nur für wenige Augenblicke zu unterbrechen. Denn er hat die sehr wichtige Erfahrung gemacht, daß längere Ausschaltung der Leber aus der Zirkulation ihre Fähigkeit, Glykogen aus Traubenzucker zu bilden, aufhebt. Wie Masing gefunden hat, verhält es sich mit der Sauerstoffzehrung der herausgeschnittenen Leber ähnlich. Diese nimmt um so stärker ab, je längere Zeit zwischen Tod des Tieres und Beginn der künstlichen Durchströmung vergeht. Bei Barrenscheens Versuchen vergingen höchstens 5 Minuten zwischen Tod des Tieres und Beginn der künstlichen Durchströmung. Er hebt ebenfalls hervor, daß nur bei raschem Arbeiten die glykogenbildende Funktion der Leber erhalten bleibt. Diese scheint ihm „weitaus empfindlicher zu sein als z. B. die Fähigkeit, Harnstoff zu bilden". Grube ist sogar der Meinung, daß die glykogenbildende Funktion der herausgeschnittenen Leber schon erloschen sein könne, wenn die Gallenbildung, also die eigentliche Drüsentätigkeit, noch erhalten sei. Der Zuckergehalt der die Leber durchströmenden Flüssigkeit beträgt bei Grube 0,7 bis 0,9 Proz. Monosaccharid, während Barrenscheen, um größere Ausschläge zu erhalten, 2 Proz. Zucker zusetzt. Barrenscheen bemerkt, daß nur Durchströmungsflüssigkeiten, die mehr als 0,5 Proz. Zucker enthalten, in der herausgeschnittenen Warmblüterleber Glykogensynthese bewirken. Aus 0,9 proz. Zuckerlösung wurden bei Grube von 100 g Leber 0,5 g Glykogen gebildet (Gesamtangebot etwa 15 g Zucker) und bei Barrenscheen aus 2 proz. Lösung (Gesamtangebot an Zucker 20 g) 2,5 g Glykogen in 50 Minuten Glykogensynthese findet demnach in der herausgeschnittenen Warmblüterleber nur dann statt, wenn die durchströmende Blutflüssigkeit eine 10 bis 20fach höhere Konzentration an Zucker als das normale Hundeblut aufweist.

Grube hat diese Versuche später an der Kaltblüterleber fortgesetzt. Er benützte hierfür Lebern der europäischen Landschildkröte, die er mit Ringerlösung durchströmte. Bei der Schildkrötenleber scheint die glykogenbildende Funktion nach der Abtrennung vom Tierkörper länger zu überdauern. Keiner der Untersucher berichtet über ähnliche Erfahrungen wie die oben beschriebenen, an der Katzen- und Hundeleber gemachten. Auch der Zuckergehalt der Durchströmungsflüssigkeit ist niedriger (Grube, Parnas und Bär 0,5 Proz., Nishi 0,2 bis 0,4 Proz.). Er beträgt aber immer noch das 10fache vom normalen Blutzuckergehalt kaltblütiger Tiere (Frosch 0,04 Proz., Bang, E. J. Lesser). Angaben über den Mindestgehalt an Monosaccharid in der Durchströmungsflüssigkeit, mit dem in der herausgeschnittenen Schildkrötenleber noch Glykogenbildung erzielt werden kann, sind leider nicht vorhanden. Nishi findet, daß im Februar 8,6 g Leber in zwei Stunden bei Zimmertemperatur 0,21 g Glykogen bilden. Die Leber durchströmten 10,5 g Traubenzucker in 0,35 proz. Lösung. Parnas und Bär geben an, daß 100 g Leber in 3 Stunden 1,7 g Glykogen aufbauen. (Durchströmungsflüssigkeit enthält 0,5 Proz. Traubenzucker.)

Tabelle I.

| Tierart | Versuchsdauer | Zuckerangebot u. Konzentration | Neugebildetes Glykogen pro 100 g Leber als Glykose berechnet g | Von dem dargebotenen Zucker wurde synthetisiert Proz. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| Kaninchen | $1^h$ | 20 g Glucose in 2 proz. Lösung | 2,9 | 14,5 | normale Tiere |
| " | 50′ | | 2,67 | 13,3 | |
| " | 50′ | | 1,45 | 8,0 | Hungertiere, Leber glykogenarm |
| " | $1^h$ | | 0,24 | 0,24 | Leber glykogenfrei |
| Hund | 50′ | 20 g Traubenzucker in 2 proz. Lösung | 0,9 | 9,5 | normale Tiere |
| " | 50′ | | 2,49 | 12,5 | |
| " | 50′ | 20 g Läv. in 2 proz. Lösung | 2,0 | 10,0 | |
| " | $1^h$ | 20 g Traubenzucker in 2 proz. Lösung | 0,23 | 1,2 | Hungertiere Leber glykogenfrei |
| " | 50′ | | 0,31 | 1,5 | |
| " | 50′ | | 1,41 | 7,0 | Glykosurisches Tier (nach Laparotomie) |

Die wichtigsten Versuche Barrenscheens an Kaninchen und Hund sind in Tabelle I zusammengestellt. Sie zeigen, daß 100 g Leber gleichmäßig beim Kaninchen und beim Hund in 1 Stunde 10 bis 14 Proz. des die Leber durchfließenden Monosaccharids in Glykogen umwandeln, wenn die Durchströmungsflüssigkeit 2 Proz. Zucker enthält. Lävulose wird mit gleicher Geschwindigkeit umgewandelt wie Dextrose. Die Gegeschwindigkeit der Glykogensynthese ist bei glykogenarmen Lebern ganz erheblich herabgesetzt. Die praktisch glykogenfreie Warmblüterleber bildet in 1 Stunde nur 1,5 Proz. des angebotenen Traubenzuckers in Glykogen um. Diese höchst wichtige Tatsache ist indirekt auch von Bang aus dem Verhalten des Blutzuckers bei Hungertieren nach Zufuhr von Traubenzucker erschlossen worden.

Wir wissen also aus diesen Versuchen Grubes und seiner Nachfolger, daß die Glykogensynthese in der Leber nach Abtrennung vom Zentralnervensystem und bei Durchströmung mit einer sicher hormonfreien Salzlösung noch vor sich geht. Aber die quantitativen Verhältnisse sind ganz andere als bei der Leber im lebenden Tier. Denn die Konzentration des Zuckers, die nötig ist, um Synthese zu bewirken, muß zehnmal größer sein als der Blutzuckergehalt beim lebenden Tiere. Die herausgeschnittene Leber des Warmblüters bildet, selbst wenn sie mit 0,5 Proz. Traubenzucker enthaltenden Blutmischungen durchströmt wird, noch kein Glykogen. Dies ist ein Zuckergehalt, wie ihn selbst das Pfortaderblut während der Kohlehydratresorption nicht erreicht. Demnach ist es also noch nicht gelungen, die Leber vom übrigen Tierkörper abzutrennen, ohne ihre glykogenbildende Fähigkeit herabzusetzen. Um die Frage zu erörtern, was bei Abtrennung der Leber vom Gesamtorganismus

in bezug auf die Glykogensynthese sich ändern kann, müssen zunächst die Vorstellungen auseinandergesetzt werden, die man sich vom Mechanismus der Glykogenbildung aus Traubenzucker in der Zelle überhaupt bilden kann.

Der einzige heute bekannte Faktor, der bei der Synthese des Glykogens in der Leber eine Rolle spielen kann, ist die Leberdiastase: der Fermentkomplex, der die Hydrolyse des Glykogens über Zwischenprodukte bis zum Traubenzucker katalysiert, und der daher auch den umgekehrten Prozeß der Synthese unter Wasserabspaltung beschleunigen muß. Die Geschwindigkeit des hydrolytischen Prozesses ist aber eine sehr viel größere als die des synthetischen, und infolgedessen liegt das Gleichgewicht zwischen beiden ganz nach der Seite der Hydrolyse hin. Wenn man Glykogen in wässeriger Lösung mit ausreichenden Diastasemengen zusammenbringt, ist daher in kürzerer Zeit nahezu das ganze Glykogen verschwunden. Es erscheint also zunächst unmöglich, daß die Diastase bei der Synthese des Glykogens (Barrenscheen findet in 50 Min. 15 Proz. des angebotenen Traubenzuckers von 100 g Leber in Glykogen umgewandelt) eine Rolle spielen könnte. Enthielte die Leber Diastase und Glykogen in wäßriger Lösung so nebeneinander, wie das Blutserum Diastase und Traubenzucker, so könnte in der Tat unter den Versuchsbedingungen Barrenscheens keine Glykogensynthese beobachtet werden. Dagegen wird eine Synthese sofort möglich, wenn man annimmt, daß das synthetisierte Produkt durch einen Mechanismus aus dem Reaktionsraum herausbefördert, und auf diese Weise das Gleichgewicht dauernd gestört wird. Ein unlösliches Ausfallen wie es Croft Hill für die Stärkebildung durch Diastase bei der Pflanzenzelle annimmt, scheint bei dem leicht wasserlöslichen Glykogen nicht gut möglich. Dagegen ist eine Glykogensekretion innerhalb der Zelle, d. h. Diffusion des Glykogens in bestimmter Richtung an einen diastasefreien Ort in der Zelle, wohl denkbar. Dieser Mechanismus ist (besonders bei der herausgeschnittenen Warmblüterleber) sehr empfindlich, wie das von den Sekretionen überhaupt bekannt ist. Vielleicht ist er nur bei erheblicher Energiezufuhr voll funktionsfähig. Wird diese für längere Zeit unterbrochen, was bei Warmblüterorganen durch Unterbrechung der Zirkulation wegen Sauerstoffmangel der Fall sein muß, so ist er auch bei erneuter Sauerstoffzufuhr bei künstlicher Durchblutung nicht wieder in Gang zu setzen, wie dies auch von der Sekretion der herausgeschnittenen Niere bekannt ist. Beim Tode des Tieres und der Herausnahme der Leber wird er immer verändert, sogar bei dem schonenden Verfahren von Grube, denn immer sind im herausgeschnittenen Organ erheblich höhere Zuckerkonzentrationen nötig, um Glykogensynthese zu erhalten, als intra vitam.

Über die Beziehungen dieses Mechanismus zum Fett- und Glykogengehalt der Leberzelle sind heute nur Vermutungen möglich. Wäre er um so funktionsfähiger, je mehr der für Oxydationsprozesse in der Zelle disponible Sauerstoff von Kohlenhydraten in Beschlag genommen wird, so wäre damit die zunächst paradox erscheinende Entdeckung Barrenscheens verständlich, daß glykogenfreie Lebern mit erheblich geringerer Geschwin-

digkeit Glykogen synthetisieren, als glykogenhaltige. Von hier aus würde dann auch der von Hofmeister beim Hunde entdeckte sogenannte Hungerdiabetes erklärbar sein. (Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Kohlehydrate bei durch längeren Hunger glykogenarmer Leber.)

Die Neubildung von Glykogen im Hefepreßsaft, die Cremer entdeckt hat, steht zu dem bisher Ausgeführten in einem gewissen Widerspruch. Cremer beobachtete 1899 nach Versetzen glykogenfreien Hefepreßsaftes mit 30 Proz. Lävulose bei 10 bis 12° und mehrtägiger Versuchsdauer eine Neubildung von Glykogen. Harden und Young finden 1904, daß von Hefepreßsaft weniger Kohlensäure gebildet wird, als dem verschwundenen Traubenzucker (durch Reduktion bestimmt) entspricht. Sie schließen daraus auf die Bildung eines Kohlehydrats bei der Gärung, das schwächer reduziert als Traubenzucker. Neuerdings fanden sie bei quantitativen Versuchen, daß durch Gärung und Bildung von Hexosephosphorsäure im Hefepreßsaft 60 Proz. des zugesetzten Traubenzuckers verschwinden, daß 30 Proz. zu Polysaccharid synthetisiert werden und 10 Proz. unverändert zurückbleiben. Nach 17stündiger Versuchsdauer finden sie im Hefepreßsaft das Auftreten eines Körpers, der sich mit Jod rot färbt, mit Alkohol weiße Fällung gibt, in Wasser unter Opalescenz löslich ist, und optisch aktiv unter Rechtsdrehung ist, also alle charakteristischen Eigenschaften des Glykogens hat. Da es sich um Hefepreßsaft handelt, muß der von uns geforderte Mechanismus in der Zelle zugrunde gegangen sein, und die Neubildung des Glykogens bei gleichzeitiger starker Abnahme des Traubenzuckers kann nicht auf reversible Wirkung der Diastase bezogen werden. Die Synthese des Glykogens in Hefepreßsaft ist daher vom physikalisch-chemischen Standpunkt aus ungeklärt. Sehr wichtig wäre es zu wissen, ob im Hefepreßsaft die beiden Prozesse der Vergärung des Traubenzuckers und seiner Synthese zu Glykogen voneinander trennbar sind. Ob also ein nicht mehr gärfähiger Preßsaft noch die Fähigkeit, Glykogen zu bilden, besitzt. Mit Leberbrei oder Leberdiastase ist es mir bisher unter gleichen Versuchsbedingungen wie beim Hefepreßsaft niemals gelungen, Glykogensynthese in irgendwie in Betracht kommender Masse zu erhalten, geschweige denn 30 Proz. des Monosaccharids zu synthetisieren. Daher kann die Fähigkeit des Hefepreßsaftes zur Glykogensynthese kein Hinderungsgrund sein, einen Mechanismus in der Leberzelle anzunehmen, der das infolge reversibler Wirkung der Diastase neugebildete Glykogen dauernd aus dem Reaktionsraum entfernt; hierdurch wird das Gleichgewicht Traubenzucker-Glykogen dauernd gestört., und der Prozeß scheint nur mehr in Richtung der Synthese zu verlaufen.

## II.

Wenn wir uns nunmehr dem umgekehrten Prozesse, der Hydrolyse des Glykogens unter dem Einfluß der Diastase zuwenden, so finden wir acuh hier einige Beobachtungen, die die Annahme eines Mechanismus, der Glykogen und Diastase räumlich getrennt hält, rechtfertigen. Claude Bernard kennt ebenso wie Schiff die Tatsache, daß die frisch untersuchte

Leber des Winterfrosches nur Spuren von Zucker, aber sehr reichlich Glykogen enthält. Er schließt daraus, daß die Diastase in der Leberzelle des Winterschläfers „nicht in passender Berührung mit dem Glykogen sei, so daß sie nicht mit ihm reagieren könne." (Diabète, S. 364.) Er vergleicht die Leber des Winterschläfers mit den Zellen der bitteren Mandel, bei der Ferment (Emulsin) räumlich vom Substrat getrennt sei (Amygdalin) (ibid. S. 367) und denkt sich, daß in der Leber räumliche Trennung und Zusammenkommen von Diastase und Glykogen durch Nervenbeeinflussung gelenkt werden. Mir war diese mehr gelegentliche Äußerung Claude Bernards noch unbekannt, als ich die räumliche Trennung von Glykogen und Diastase, die Claude Bernard postuliert hatte, am reifen unbefruchteten Froschei und am unreifen Froschei im Froschovarium nachweisen konnte. Das reife Ei von Rana fusc. enthält etwa 1,1 Proz. Glykogen und tritt während der Brunstzeit von selbst aus dem Ovarium in den Eileiter über, aus dem es sich durch leichten Druck auf den Hinterleib des Tieres in ausreichenden Mengen gewinnen läßt. Der Glykogengehalt des reifen unbefruchteten Eies verändert sich, gleichgültig ob man die Eier in isotonische oder stark hypotonische Lösungen bringt, im Laufe von 6 Stunden bei 22° nicht. Läßt man die Eier in fester Kohlensäure frieren, und zerkleinert sie in gefrorenem Zustande, so verlieren die in ihrer Zellstruktur geschädigten Eier in 4 Stunden bei gleicher Temperatur etwa den 5. Teil ihres Glykogengehalts. Ich fand z. B. bei einem Versuche am 12. und 13. III. 1914: Eier von Rana fusca, sofort nach dem Ausdrücken analysiert, enthalten 1,00 Proz. Glykogen. Eier von selben Tier enthalten nach $5^1/_2$ Stunden in destilliertem Wasser bei 22° aufbewahrt 0,98 Proz. Glykogen. Eier vom selben Tier $5^1/_2$ Stunden, in Ringerlösung bei 22° aufbewahrt, enthalten 0,99 Proz. Glykogen, Eier von Rana fusca (gefroren und nach Kossel zerkleinert) enthalten, sofort analysiert, 1,08 Proz. Glykogen. Nach 5stündiger Aufbewahrung in destilliertem Wasser bei 22° enthalten sie noch 0,86 Proz. Glykogen. Während also die intakten Eier 0,02 und 0,01 g Glykogen auf 100 g Ei verloren haben (eine Größe, die völlig innerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmungsmethode liegt), haben die Eier, deren Struktur zerstört war, 0,22 g Glykogen unter den gleichen Bedingungen verloren, d. h. etwa der 5. Teil des Gesamtglykogens ist durch die Diastase hydrolysiert worden, die nach der Zerstörung der morphologischen Struktur mit dem vorher von ihr räumlich getrennten Glykogen zusammentraf.

Bei Rana esculenta lassen sich in der Gefangenschaft fast nie reife Eier gewinnen. Infolgedessen wurden hier die unreifen Eier mit dem Ovarium entnommen. Um Blut- und Lymphdiastase zu entfernen, wurden die Ovarien aufgeschnitten und mehrfach mit zum Teil hypotonischen Lösungen gewaschen, bis die Waschwässer keine Hämoglobinreaktion mehr gaben. So behandelte Organe enthielten mikroskopisch keine roten Blutkörperchen mehr. In 2 bis 3 g ließ sich kein Hämoglobin mehr mit der sehr empfindlichen Benzidinprobe nachweisen. Diese Froschovarien ändern in Ringerlösung in 4 bis 6 Std. bei 18 bis 22° ihren Glykogengehalt nicht. In destilliertem Wasser verlieren sie in 2 Std. 17 Proz., in 5 Std.

45 Proz. ihres Anfangsglykogens. Nach Gefrierenlassen in fester Kohlensäure und Verreiben im Mörser verlieren sie in der gleichen Zeit etwa 90 Proz. des Glykogens. Dabei ändert sich der Gesamtkohlehydratgehalt (Glykogen + Dextrin + Maltose + Traubenzucker) nicht. Es findet nur Umwandlung des Glykogens in Dextrine und Zucker statt, wie durch totale Hydrolyse bewiesen wurde. Ein Abbau von Kohlehydraten zu Säuren oder Oxydation zu Kohlensäure und Wasser findet in merklicher Menge nicht statt. Ich fand z. B. am 6. 6. 1913: gewaschene Ovarien enthalten zu Beginn des Versuches 1,75 Proz. Glykogen. Nach 2stündiger Aufbewahrung in Ringerlösung bei 22° 1,76 Proz. Glykogen. Nach 2stündlicher Aufbewahrung in destilliertem Wasser bei 22° 1,51 Proz. Glykogen. Nach 6stündiger Aufbewahrung in destilliertem Wasser 1,03 Proz. Glykogen. Am 6. 3. 1914 wurden die Ovarien eines Tieres untersucht, das mit Ringerlösung möglichst blutfrei gespült worden war. (Die Organe wurden außerdem noch 6mal gewaschen.) Ihr Glykogengehalt sank nach Frieren und Verreiben der Organe von 1,32 Proz. Anfangsgehalt auf 0,18 Proz. in 6 Stunden bei Zimmertemperatur.

Durch diese Versuche wurde das Bestehen des oben postulierten Mechanismus zur räumlichen Getrennthaltung von Glykogen und Diastase in der Eizelle des Frosches bewiesen. Durch einfache mechanische Zerstörung der Zellen gelingt es, die vorher scheinbar nicht vorhandene Diastase zur Wirksamkeit zu bringen. Es genügt hierzu bei Ovarien von Esculenten eine Störung des osmotischen Gleichgewichtes durch Einbringen in stark hypotonische Lösungen. Die umgesetzte Glykogenmenge ist beim Ovarialei von Esculenta nach Strukturzerstörung erheblich größer als beim reifen Ei von Fusca, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß in den Eiern von Fusca eine geringere Diastasemenge enthalten ist. Bang hat gezeigt, daß auch das Blut von R. fusca diastaseärmer ist als das von R. esculenta. Wenn aber die intakten unbefruchteten Eier von Fusca keine Abnahme des Glykogens in 5 Std. aufweisen, so liegt dies nicht daran, daß ihnen das diastatische Ferment fehlt, sondern daran, daß es „nicht in passender Berührung mit dem Glykogen" ist, um Claude Bernards oben zitierten Ausspruch zu benutzen.

Das gleiche für die Leber- und Muskelzelle zu beweisen ist auf diesem direkten Wege bisher nicht gelungen. Bekanntlich enthält das Wirbeltierblut Diastase. Wenn man also eine Leber verreibt, bringt man Leberglykogen mit Blutdiastase zusammen, wodurch eine Vermehrung des Glykogenumsatzes herbeigeführt werden kann. Man muß also vor der Strukturzerstörung die Blutdiastase aus der Leber entfernen. Bang gibt an, daß man an der Froschleber, um Blutfreiheit des Organs zu erhalten, von der Bauchvene und der Arterie aus mit Ringerlösung durchspülen müsse. Bei auf diese Weise blutfrei gespülten Lebern ist nach Bang die Zuckerbildung im Leberbrei ebenso groß wie in der intakten Leber. Vorher hatte Maignon an Hundemuskeln gefunden, daß die vermehrte Abnahme des Glykogens nach Strukturzerstörung durch vorheriges Ausspülen der Muskeln mit isotonischen Salzlösungen (zur Entfernung der Blutdiastase) zum Verschwinden gebracht werden kann. Im Gegensatz zu eigenen

früheren Versuchen, gegen die Bang eingewendet hat, daß die Auswaschung der Organe nicht genügt habe, um die Blutdiastase zu entfernen, haben spätere von Kerner und mir angestellte Versuche ergeben (Februar und März 1914), daß nach längerer Spülung an der Leber des Frosches sich ein Einfluß der Zerstörung der morphologischen Struktur nicht zeigen läßt (Tabelle II).

Tabelle II.

| Datum | 100 g Leber enthalten Glykogen in g | | | 100 g Leber enthalten Glykogen in g | | | Glykogen-Abnahme der gespülten Leber auf 100 g ber. (Ringer-Leber) | | Glykogen-Abnahme der ungespülten Leber auf 100 g ber. (Ringer-Leber) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | vor dem Versuch | nach 4h bei 22° in | | vor dem Versuch | nach 4h bei 22° in | | | | | |
| | | Ringer-Lösung | dest. Wasser | | Ringer-Lösung | dest. Wasser | | | | |
| | Bluthaltige ungespülte Lebern | | | Blutarme gespülte Lebern | | | in g | in Proz. des Anfangsgehalts | in g | in Proz. des Anfangsgehalts |
| 10. II. bis 24. III. 14 Mittel aus je 12 Versuchen | 11,47 | 8,65 | 7,85 | 10,33 | 8,79 | 8,92 | 1,54 | 15 | 2,82 | 25 |

Es ergab sich dabei im Mittel aus 12 Versuchen, an gespülten und ungespülten Lebern, bei 4stündigem Verweilen der Leberlappen, teils in destilliertem Wasser, teils in Ringerlösung bei 22°, daß bei ungespülten Lebern die Lappen in destilliertem Wasser um 9 Proz. weniger Glykogen enthielten, als die Lappen in Ringerlösung, während bei gespülten Lebern sich keine derartige Differenz zeigen ließ. Die Ergebnisse sind in Tabelle II zusammengestellt. Die Ausspülung wurde in folgender Weise bewirkt: Am eisgekühlten lebenden Tier wurde von der Bauchvene aus die Leber mit etwa 200 bis 300 ccm Ringerlösung von 0° ausgespült. Die Spülflüssigkeit trat nach Passieren des ganzen Tieres wieder aus der Bauchvene aus. An so ausgiebig ausgespülten Lebern läßt sich auch durch Frieren und Wiederauftauen keine Differenz zwischen der intakten und der geschädigten Leberzelle hinsichtlich der Diastasewirkung feststellen. Es erscheint aber sehr fraglich, ob durch diese forcierte Ausspülung lediglich das Blutferment aus der Leber entfernt wird. Denn die diastatische Wirksamkeit der ungespülten Leber ist beinahe doppelt so groß als die der gespülten Leber (2,8 gegenüber 1,5). Es scheint also, wenn man die höhere Glykogenabnahme der ungespülten Leber nicht auf Eindringen der Blutdiastase in die Leberzelle zurückführen will, durch die Ausspülung auch in der Leberzelle etwas verändert zu werden, was auf das System Diastase-Glykogen einen Einfluß hat.

Bang ist allerdings entgegengesetzter Meinung. Er findet die Zuckerbildung bluthaltiger und blutfrei gespülter Froschlebern gleich groß, und nimmt an, daß die Ausspülung der Lebern nur die Blutdiastase entfernt, ohne sonst etwas zu ändern. Indessen beweisen die Versuche von Fröh-

lich und Pollack das Gegenteil. Fröhlich und Pollack durchströmen nach Einbinden von Kanülen in die Bauchvene und die untere Hohlvene die Froschleber nach Herausnahme aus dem Tier kontinuierlich mit Ringerlösung von der Bauchvene aus. In der aus der Hohlvene austretenden Flüssigkeit bestimmen sie den Zucker und finden, daß nur in der ersten halben Stunde der Durchspülung Zucker aus der Leber ausgewaschen werden kann, wenn in 5 Minuten mindestens 10 ccm die Leber passieren. So verhält es sich in den Wintermonaten bis Mitte März. In den folgenden Monaten gibt die Leber bei Durchströmung auch in den späteren Stunden. Zucker an die Ringerlösung ab. Fröhlich und Pollack finden also durch — allerdings dauernde — Durchspülung eine vollständige Hemmung der Diastase. Sie vergleichen ihre Versuche mit denen Masings an der Kaninchenleber, der bei Durchströmung mit verdünntem defibriniertem Kaninchenblut ebenfalls nur am Beginn des Versuches eine Zuckeranreicherung der Durchströmungsflüssigkeit fand. Die Versuchsordnungen beider Autoren weichen aber in einem so wesentlichen Punkte voneinander ab, daß dies nicht angängig erscheint. Masings Durchströmungsflüssigkeit enthält nämlich bereits erhebliche Zuckermengen (0,3 bis 0,8 Proz.). Bei Durchspülung mit zuckerfreier oder weniger als 0,5 Proz. Zucker enthaltender Lösung gibt die Warmblüterleber dauernd Zucker an die Durchströmungsflüssigkeit ab, wie die Froschleber bei dem Fröhlich-Pollackschen Verfahren in den Sommermonaten.

In den Versuchen Fröhlichs und Pollacks ist die Frage, warum die Zuckerbildung durch entsprechend rasche Durchspülung völlig gehemmt wird, noch ungeklärt, wenn man nicht annimmt, daß durch die rasche Durchspülung Diastase aus der Leberzelle ausgeschwemmt wird. Ob die Wandung der Leberzelle für Diastase permeabel ist, ist unbekannt. Fröhlich und Pollack fanden, daß die Durchspülung mit Speicheldiastase auf die Zuckerbildung ohne Einfluß war. Sie ziehen aber hieraus keine Schlüsse auf die Durchgängigkeit der Wandung der Leberzelle für Diastase.

An sich sollte, wenn die Durchspülung weiter nichts bewirkt, als die Fortführung der durch die Diastase aus dem Glykogen gebildeten Produkte, die Hydrolyse des Glykogens durch Leberdurchspülung gesteigert werden. Denn jede Enzymreaktion wird durch die von ihr gebildeten Produkte gehemmt. Wird also, ohne daß sonst etwas verändert wird, nur der Traubenzucker ausgespült, so muß eine verstärkte Diastasewirkung erwartet werden. Dies ist in der Tat bei Versuchen von Grube an der Schildkrötenleber der Fall gewesen. Er fand, daß die herausgeschnittene Schildkrötenleber bei Durchströmung mit zuckerfreier Ringerlösung in 2 Std. etwa $^1/_3$ ihres Glykogens verliert. Die Untersuchung der ausgetretenen Lösung ergab, daß das Glykogen nicht als solches aus der Leber ausgespült wurde. Höchstwahrscheinlich ist es hydrolysiert worden. Parnas und Baer finden in einem Anfang Februar angestellten Versuch bei 2stündiger Durchspülung der Leber ein Absinken des Glykogengehaltes von 7,7 auf 5,26 Proz. Die Glykogenabnahme bei Parnas und Baer ist eine direkte Folge der Durchspülung. Denn der nicht durchspülte Leber-

lappen blieb in ihren Versuchen unbehandelt an der Luft liegen, und wurde nach Abschluß des Versuches gleichzeitig mit dem durchspülten analysiert. Fröhlich und Pollack fanden an Wasserschildkröten in den Monaten Dezember bis Mai nach 30 bis 40 Min. dauernder Durchströmung der Leber die austretende Flüssigkeit mit einer einzigen Ausnahme zuckerfrei. Die einfachste Erklärung dieser scheinbar einander widersprechenden Angaben wäre die, daß im Anfang der Durchspülung infolge Ausspülung der bei der Hydrolyse gebildeten Produkte die diastatische Wirkung erhöht ist. In den späteren Stadien des Versuches findet eine (eventuell völlige) Hemmung der diastatischen Wirkung statt, wahrscheinlich weil dann auch die Diastase aus der Leberzelle ausgewaschen wird.

Die von Grube angewendete Durchspülung der Schildkrötenleber und die von Fröhlich und Pollack unternommenen Arbeiten mit der gleichen Versuchsanordnung an der Froschleber versprechen noch manche Aufklärung in diesen Fragen zu geben. Bisher ist es aus diesen Versuchen nicht möglich gewesen, so bestimmte Schlüsse über den Einfluß der Zellstruktur auf die Wirksamkeit der Diastase in der Leberzelle zu ziehen, wie beim Froschei. Denn es sind eine Reihe von Faktoren, von denen die stärkere oder schwächere Hydrolyse des Glykogens in der Leberzelle abhängt. Erstens handelt es sich um den oben beschriebenen Mechanismus, der jede diastatische Wirkung aufheben kann, indem er das Glykogen der Einwirkung der Diastase durch räumliche Trennung entzieht. 2. kommt es, wenn dieser Mechanismus einmal Ferment und Diastase zusammentreten läßt, auf das Verhältnis der Fermentmenge zur Substratmenge an. Solange das Ferment in geringer Quantität einer großen Quantität Substrat gegenübersteht, ist die weitere Vermehrung des Substrates ohne Einfluß auf die Umsatzgröße. Befindet sich aber das Ferment im Überschuß, gegenüber einer kleinen Substratmenge, so ergibt sich durch Vermehrung des Substrats ein eventuell erhebliches Anwachsen der Umsatzgröße. Die Zerstörung der morphologischen Struktur muß daher den Umsatz nur dann unbedingt vergrößern, wenn eine völlige räumliche Trennung von Ferment und Substrat vorhanden ist, wie beim Froschei. Ist dies nicht der Fall, tritt eine gewisse Substratmenge stets mit dem Ferment in Berührung, so kann durch Strukturzerstörung nur dann eine Vermehrung des Umsatzes herbeigeführt werden, wenn das Ferment in der intakten Zelle im Überschuß über das Substrat vorhanden war. Der 3. Faktor, endlich, von dem die Umsatzgröße abhängt, ist das physikalisch-chemische Milieu; die aktuelle Reaktion, das Zusammentreten der Diastase mit hemmenden oder beschleunigenden Ionen. Der Einfluß dieser Faktoren ist in vitro sorgfältig studiert worden. Durch Wohlgemut, Starkenstein, Bang und Norris; Michaelis und Pechstein haben dann bei Speicheldiastase gezeigt, wie sich Beeinflussung durch Anionen und durch die aktuelle Reaktion miteinander kombinieren. Physiologisch kommt nach Michaelis nur die Verbindung der Diastase mit dem Chlorion in Betracht, deren Wirkungsoptimum bei $P_H = 6,7$ liegt, bei einem Werte der saurer ist als die Blutreaktion, und der der Reaktion der Gewebe entsprechen würde.

Man hat also die Aufgabe, bei Beeinflussungen, denen das System Diastase-Glykogen in der Zelle unterworfen wird, zu entscheiden, welcher dieser 3 Hauptfaktoren durch die Beeinflussung geändert wurde, ob es der Sekretionsmechanismus allein war, oder ob die Fermentmenge verändert wurde, oder ob endlich eine direkte chemische Wirkung auf das Ferment ausgeübt wurde (Aktivierung), ohne daß Fermentmenge oder räumliche Verhältnisse in bezug auf Ferment und Substrat in der Zelle geändert wurden. In einzelnen, besonders günstigen Fällen und einfachen Beeinflussungen ist dies gelungen, aber bei weitem nicht in allen.

Ein besonders günstiges Objekt für unsere Fragestellung ist die Froschleber; schon darum, weil ohne unser Zutun der Wechsel der Jahreszeiten einen sehr großen Einfluß auf sie ausübt. Die Methode, nach der die diastatische Wirksamkeit der Froschleber von mir bestimmt wird, ist folgende: eine Zahl von 10 bis 30 Tieren wird in Eis verpackt, nach völliger Abkühlung schnell getötet und sogleich die Leber exstirpiert. Der rechte und linke Seitenlappen der Leber wird vorsichtig präpariert und in trockene gewogene Kolben gegeben, die während der ganzen Präparation in Eis stehen. Sind alle Leberlappen präpariert und ihr Gewicht festgestellt, so wird die eine Partie sofort auf Glykogen analysiert. Die andere mit 20 bis 30 ccm Ringerlösung übergossen in ein Wasserbad von 22° versenkt, und dort unter Sauerstoffdurchleitung 4 Std. belassen. Dann wird in der 2. Partie ebenfalls das Glykogen nach Pflüger bestimmt. Die Differenz zwischen beiden Bestimmungen ergibt die Glykogenabnahme in Gramm und auf 100 g Leber umgerechnet die Größe, die ich die diastatische Wirksamkeit der Froschleber nenne.

Eine Übersicht über die bisher erhaltenen Werte gibt die Tabelle III.

Tabelle III.

| Monat | Zahl der Versuche, aus denen der Mittelwert berechnet wurde | Mittlerer Glykogengehalt der Leber am Beginn der Versuche | Diastatische Wirksamkeit der Leber |
|---|---|---|---|
| Januar | 3 | 12,2 | 0,33 |
| Februar | 2 | 7,8 | 0,35 |
| März | 1 | 6,7 | 1,6 |
| April | 5 | 6,8 | 1,3 |
| Mai | 5 | 6,2 | 1,1 |
| Juni | 16 | 7,1 | 1,2 |
| Juli | 14 | 7,3 | 0,8 |
| August | 5 | 11,9 | 0,4 |
| September | — | — | — |
| Oktober | 6 | 11,6 | 0,6 |
| November | 2 | 12,2 | 0,55 |
| Dezember | 4 | 12,2 | 0,3 |

Aus Tabelle III geht hervor, daß beim Frosch 2 Perioden unterschieden werden können. Die eine mit hoher diastatischer Wirksamkeit in der herausgeschnittenen Leber, vom März bis Juni reichend, die zweite mit niedriger Wirksamkeit von August bis Februar dauernd. Der Juli weist

einen Übergangswert auf. In der ersten Periode werden von 100 g Leber in 4 Std. bei 22° 1,1 bis 1,6 g Glykogen hydrolysiert, in der zweiten 0,3 bis 0,6; obwohl in der ersten Periode der absolute Glykogengehalt in der Leber nur etwa die Hälfte von dem der zweiten Periode beträgt. Anfänglich habe ich geglaubt, die Differenz zwischen Sommer- und Winterleber nur auf Änderung der räumlichen Anordnung zwischen Diastase und Glykogen beziehen zu können. Ich nahm im Winter bei der herausgeschnittenen Leber eine völlige Trennung von Glykogen und Diastase an, bei gleicher Diastasemenge in der Leber während der Periode der hohen und der geringen Wirksamkeit. Indessen ergibt der Durchschnitt sämtlicher Versuche während der Monate Oktober bis Februar eine, wenn auch prozentual kleine, so doch deutlich vorhandene absolute Abnahme des Glykogens. In der herausgeschnittenen Froschleber kommt die Diastase also auch im Winter mit dem Glykogen in Berührung. Wie dies auch die initiale Zuckerbildung beim Winterfrosch nach den Versuchen von Fröhlich und Pollack mit Durchspülung der Leber ergibt. Ebenso lehrte die Betrachtung der Glykogensynthese in der herausgeschnittenen Leber, daß es unmöglich ist, die Leber von dem übrigen Tiere abzutrennen, ohne das System Diastase-Glykogen in dem Sinne zu verändern, daß die Hydrolyse des Glykogens erleichtert und die Synthese erschwert wird. Dahin ist der einst so heftige Streit zwischen Pavy und Claude Bernard zu entscheiden, deren auf Grund ihrer Versuche aufgestellte Behauptungen beide nicht ganz das Richtige trafen. Pavy hatte unrecht, wenn er den Übergang von Glykogen in Zucker in der lebenden Leber überhaupt in Abrede stellte und nur von einem „postmortalen Glykogenschwund" wissen wollte. Claude Bernard war im Unrecht, wenn er annahm, daß die Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens in der herausgeschnittenen Leber die gleiche wie im intakten Tier sei. Die Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens ist in der herausgeschnittenen Leber stets größer als in vivo, so lange keine Hemmung der Hydrolyse durch unphysiologisch hohe Zuckerkonzentrationen auftritt, weil es eben bisher niemals gelungen ist, die Leber aus dem Tier herauszunehmen, ohne das System Diastase-Glykogen im Sinne verstärkter Hydrolyse zu verändern. Auf Grund zahlreicher von mir angestellter Respirationsversuche läßt sich das Maximum an Glykogen berechnen, das beim höchsten respiratorischen Quotienten, der am normalen Winterfrosch beobachtet wurde, pro Kilogramm Frosch in 4 Std. bei 22° verbrannt werden kann. Es beträgt 160 mg. 1 kg Frosch (Männchen im Winter) enthält etwa 50 g Leber, die herausgeschnitten etwa 210 mg Glykogen hydrolysieren (bei 22° in 4 Std.). Es würde also, wenn die Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens in der Leber in vivo und in vitro gleich wäre, im Laufe weniger Stunden eine bedeutende Hyperglykämie entstehen müssen, da viel mehr Glykogen hydrolysiert würde, als verbrannt werden könnte. Da außerdem der herausgeschnittene Muskel sich ebenso verhält, so ergibt die Rechnung unter Berücksichtigung des Muskelglykogens völlig unmögliche Werte für das lebende Tier. Es ist also in der herausgeschnittenen Leber im Winter ebenso wie im Sommer die Hydrolysengeschwindigkeit

des Glykogens erheblich größer als in vivo. Der Grund liegt nicht in gesteigerter Fermentproduktion post mortem, wie Pavy meinte, — dies beweisen neben anderem die Durchspülungsversuche von Fröhlich und Pollack —, sondern in einer Änderung im räumlichen Verhalten von Diastase und Glykogen in der Zelle zueinander; diese tritt bei Abtrennung der Leber vom übrigen Tierkörper stets ein.

Abgesehen hiervon ist im Sommer und im Winter die in 100 g Leber vorhandene Fermentmenge verschieden. Vergleicht man im Juni Lebern verschiednen Glykogengehalts in bezug auf die in 4 Std. bei 22° hydrolysierte Glykogenmenge, so findet man, daß diese mit wachsendem Anfangsglykogengehalt steigt. Die Leber des Hungertiers ist im Juni glykogenarm. Füttert man die Tiere reichlich mit Fleisch, und injiziert ihnen außerdem noch Traubenzuckerlösung, so kann man sich Lebern beliebigen Glykogengehalts zwischen 2 und 16 g Glykogen pro 100 g Leber herstellen. Das Mittel aus je 5 Versuchen im Juni 1913 und 1914 ergab:

| Glykogen in 100 g Leber in g | In 4 Stunden bei 22° pro 100 g Leber hydrolysierte Glykogenmenge in g |
|---|---|
| 2,2 | 0,87 |
| 5,8 | 1,2 |
| 12,3 | 1,5 |

Die hydrolysierte Glykogenmenge steigt mit wachsendem Anfangsglykogengehalt, aber nicht in einfach linearem Verhältnis. Daher muß im Juni ein Überschuß von Ferment über das Substrat in der Zelle vorhanden sein. Auch bei 6 Proz. Gehalt an Glykogen ist die Enzymmenge noch groß im Verhältnis zur Substratmenge, so daß weitere Steigerung des Substratgehaltes noch ein Anwachsen des Umsatzes bedingt. Im Monat Juli ist dies anders, wie das Mittel aus je 4 Versuchen beweist:

| Glykogen in 100 g Leber in g | In 4 Stunden bei 22° pro 100 g Leber hydrolysierte Glykogenmenge in g |
|---|---|
| 3,2 | 0,65 |
| 6,8 | 0,92 |
| 14,1 | 0,90 |

Hier steigt beim Anwachsen des Glykogengehalts von 3 auf 7 Proz. die hydrolysierte Menge noch von 0,65 auf 0,92. Es ist also bei einem Glykogengehalt von 3 Proz. noch ein Überschuß von Ferment vorhanden. Bei einem Glykogengehalt von 7 Proz. aber nicht mehr. Die umgesetzte Glykogenmenge ist im Durchschnitt aller Versuche (s. o. Tabelle III) kleiner als im Juni, 0,8 g gegenüber 1,2 g. Ob sich gleichzeitig dabei der Mechanismus Glykogen-Diastase verändert, der die räumliche Getrenntheit beider in der Zelle beherrscht, ist mit Sicherheit noch nicht zu sagen. Bisher scheint es möglich zu sein, die gefundenen Differenzen in der Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens in den verschiednen Jahreszeiten nur durch Annahme verschiedenen Fermentgehaltes in der Leber zu erklären. Versuche über die Änderung der diastatischen Wirksamkeit der Leber mit

wechselndem Anfangsglykogengehalt fehlen leider noch für die Wintermonate, während der Zeit des geringen Ferment- und hohen Glykogengehaltes.

Da nun die Hydrolysengeschwindigkeit des Glykogens in der herausgeschnittenen Leber bisher stets größer als in vivo gefunden worden ist, könnte man es für überflüssig halten, soviel Mühe auf die Untersuchung der herausgeschnittenen Leber zu verwenden. Es läßt sich aber zeigen, daß Beeinflussungen, die in vivo eine vermehrte Hydrolyse des Glykogens in der Leber hervorrufen, eine solche auch in vitro bewirken. Wenn also die Menge des hydrolysierten Glykogens in der herausgeschnittenen Leber auch nicht dieselbe ist, wie beim lebenden Tier, so ändern sich doch beide Größen bei der gleichen Beeinflussung des ganzen Tieres und der herausgeschnittenen Leber oft in gleichem Sinne und gestatten daher wichtige Rückschlüsse auf das Entstehen einiger Glykosurien. Außerdem ist es sicher kein Zufall, daß beim Frosch in den Monaten der starken diastatischen Wirksamkeit der Leberzelle das Minimum des Gehaltes an Leberglykogen liegt und in den Monaten der geringen Wirksamkeit der Leberdiastase das Maximum.

## III.

Von den Beeinflussungen, die sowohl am ganzen Tiere als auch an der herausgeschnittenen Leber untersucht sind, sei hier zuerst die Beeinflussung durch Anoxybiose besprochen. Ich habe festgestellt, daß durch Versetzen von Fröschen in Anoxybiose das Glykogen in den lebenden Tieren stark abnimmt. 100 g Frosch verlieren in 4 Std. bei 13° im Winter, und in $1^3/_4$ Std. bei 20° im Sommer ungefähr die gleiche Menge Glykogen, nämlich 0,17 g, bei einem mittleren Glykogengehalt von 0,96 Proz. im Winter und 0,35 Proz. im Juli. Ein wesentlicher quantitativer Unterschied im anoxybiotischen Glykogenschwund scheint demnach im Sommer und Winter nicht beim lebenden Tier zu bestehen. Noch ununtersucht ist die Frage, ob das Glykogen bei der Anoxybiose nur hydrolysiert wird, oder ob der gebildete Traubenzucker weiterhin der Glykolyse anheimfällt. Jedenfalls — und nur darauf kommt es uns hier an — ist der erste Prozeß, die Hydrolyse, vorherrschend, wie sich aus der Erhöhung des Blutzuckers am Ende der Anoxybiose und aus der Traubenzuckerausscheidung im Harn während der Restitutionsperiode ergibt. Leber und Muskelglykogen werden beide durch Anoxybiose beeinflußt, beide beteiligen sich am Glykogenschwund. Die Frage, welcher Anteil des gesamten Glykogenverlustes auf Leberglykogen und wieviel auf Muskelglykogen trifft, ist noch genauer zu untersuchen.

An den herausgeschnittenen Organen (Leberlappen, Gastroknemien, Froschschenkeln) läßt sich gleichfalls eine Vermehrung der Glykogenabnahme durch Anoxybiose nachweisen, aber nur in den Monaten März bis Oktober. In den Wintermonaten läßt sich eine deutliche Mehrabnahme durch Anoxybiose nicht nachweisen. Ich fand z. B. im Mittel der Versuche in den Monaten November bis Anfang März, daß nach 4stündigem Verweilen bei 22° im Sauerstoffstrome

in 100 g Leber 11,86 g Glykogen enthalten waren. Die entsprechenden Leberlappen, die im Stickstoffstrom sich befunden hatten, enthielten noch 11,79 g Glykogen in 100 g Leber. 100 g Leber hatten demnach in 4 Std. 0,07 g Glykogen durch Anoxybiose verloren. Das ist eine Größe, die in die Fehlergrenzen der Versuchsmethode fällt. Im April und Mai dagegen fand ich unter sonst genau gleichen Bedingungen in den oxybiotischen Leberlappen 4,00 g Glykogen in 100 g Leber, in den anoxybiotischen Leberlappen 3,71 g Glykogen auf 100 g Leber. Demnach haben 100 g Leber durch Anoxybiose 0,29 g Glykogen verloren. Das gleiche ließ sich an Froschmuskeln zeigen, auch hier war nur in den Monaten März bis September eine deutliche Abnahme des Glykogens durch Anoxybiose vorhanden, während sie unter sonst völlig gleichen Bedingungen im Winter fehlte. Das Ausbleiben der Beschleunigung der Hydrolyse durch Anoxybiose während des Winters in den herausgeschnittenen Organen ist sehr wesentlich. Es beweist, daß wir es hier nicht mit einer Folgeerscheinung der anoxybiotischen Milchsäurebildung und damit Reaktionsverschiebung nach der saureren Seite zu tun haben. Würde der anoxybiotische Glykogenschwund durch veränderte Wirkungsbedingungen der Diastase als Folge saurer Gewebsreaktion durch anoxybiotisch gebildete Milchsäure verursacht werden, so müßte besonders im herausgeschnittenen Froschmuskel stets durch Anoxybiose vermehrte Hydrolyse des Glykogens erhalten werden und könnte nicht im herausgeschnittenen Organ im Winter fehlen. Schematisch läßt sich das Verhalten des ganzen Tieres und der herausgeschnittenen Organe in folgender Form darstellen:

| Jahreszeit | Ganzes lebendes Tier | | Herausgeschnittene Leber und Muskel | |
|---|---|---|---|---|
| | Glykogengehalt | Beeinflussung durch Anoxybiose | Fermentmenge im Verhältnis zur Substratmenge | Beeinflussung durch Anoxybiose |
| Sommer | klein | vorhanden | groß | vorhanden |
| Winter | groß | vorhanden | klein | fehlt |

Mit Hilfe der Annahme eines Mechanismus, der in der Leber und Muskelzelle Glykogen und Diastase voneinander getrennt hält, lassen sich nun diese Verhältnisse zwanglos erklären. Die Anoxybiose bewirkt im herausgeschnittenen Organe und am lebenden Tier bei gleichbleibender Fermentmenge eine Änderung des Mechanismus im Sinne einer schlechteren Trennung von Glykogen und Diastase. Beim lebenden Tier im Winter ist die Trennung von Glykogen und Diastase normalerweise nahezu vollständig, wie wir es oben am unbefruchteten Froschei kennen gelernt haben. Daher rührt der hohe Glykogengehalt der Tiere, der bis ins Frühjahr hinein erhalten bleibt. Durch Anoxybiose wird diese Trennung von Diastase und Glykogen aufgehoben, daher der vermehrte Glykogenschwund am ganzen Tier im Winter nach Anoxybiose. In der herausgeschnittenen Leber hat aber der Mechanismus auch im Winter bereits

gelitten. Die Trennung von Diastase und Glykogen ist nicht mehr vollständig und bei dem hohen Glykogengehalt und verhältnismäßig geringen Fermentgehalt diffundiert bereits oxybiotisch so viel Glykogen zur Diastase, daß das Maximum an Hydrolyse erreicht ist. Wenn nun die Menge des Glykogens durch Anoxybiose im Wirkungsbereich der Diastase vermehrt wird, so wird darum im Winter doch nicht mehr Glykogen hydrolysiert. Die Diastase war sozusagen bereits vorher „glykogengesättigt". Wie im Juli eine Vermehrung des Leberglykogens von 7 auf 14 Proz. die hydrolysierte Glykogenmenge nicht mehr steigert. Im Sommer hingegen wirkt auch im herausgeschnittenen Organ die Anoxybiose die Hydrolyse befördernd, weil das Ferment im Überschuß vorhanden ist und oxybiotisch trotz Störung des Mechanismus nicht „glykogengesättigt" ist. Findet also durch Anoxybiose vermehrte Diffusion des Glykogens in den Wirkungsraum der Diastase statt, so wird, weil das Ferment im Überschuß vorhanden ist, die Hydrolyse des Glykogens zunehmen müssen, wie wir das im Juni bei Zunahme des Anfangsglykogengehaltes der Leber bemerkt haben.

Am Säugetier hat Masing an der herausgeschnittenen künstlich durchbluteten Kaninchenleber bewiesen, daß Anoxybiose eine vermehrte Zuckerbildung hervorruft. Er läßt es zwar zweifelhaft, ob die von ihm gefundene vermehrte Zuckerbildung auf eine vermehrte Hydrolyse des Glykogens zurückzuführen ist, da er keine Glykogenbestimmungen ausgeführt hat. Indes sind seine Zweifel unbegründet. Es ist nirgends bewiesen, daß in einer herausgeschnittenen glykogenhaltigen Leber Zucker aus anderem Material als aus dem Glykogen bzw. Dextrin entstehen kann. Die irrtümlichen Angaben Seegens sind durch Abderhalden und Ronas Versuche endgültig zurückgewiesen. Embden hat in seinen oft zitierten Versuchen, in denen die glykogenfreie Leber Zucker bildete, es unterlassen, nachzuweisen, daß diese Leber dextrinfrei gewesen ist. Ferner hat Barrenscheen bei der gleichen Versuchsanordnung in der durch Phloridzin glykogenfrei gemachten Leber bei der Durchströmung keine Zuckerbildung nachweisen können. Es ist daher nicht zu bezweifeln, daß der gebildete Zucker in Masings Versuchen durch Einwirkung der Diastase auf das Glykogen entstanden ist. Masings Versuche sind den meinigen an der Froschleber direkt vergleichbar. Sie führen zu dem wichtigen Schlusse, daß in den Sommermonaten beim Warmblüter und Kaltblüter die Anoxybiose am ganzen Tier und an der herausgeschnittenen Leber zum gleichen Resultat führt, nämlich zur vermehrten Hydrolyse des Glykogens. Nun bewirkt, wie aus den Versuchen Hoppe-Seylers und seiner Schüler bekannt geworden ist, Anoxybiose beim Säugetier (wie beim Frosch) Hyperglykämie und Glykosurie, und so ist denn diese eine Form eines rasch vorübergehenden Diabetes auf eine auch am herausgeschnittenen Organe erhaltbare, also nicht vom Zentralnervensystem abhängige, vermehrte Hydrolyse des Glykogens in der Leber zurückgeführt. Damit ist für diese Form des Diabetes Claude Bernards Diabetestheorie bewiesen, der den Diabetes allgemein auf vermehrte Zuckerbildung in der Leber zurückführen wollte.

Für eine zweite Form des transitorischen hyperglykämischen Diabetes

ist das gleiche am Frosch durch Bang und Fröhlich und Pollack, am Kaninchen durch Masing gezeigt worden, nämlich für den Adrenalindiabetes. Bang hat gezeigt, daß Leberlappen vom Frosch — auch blutfrei gespülte — in den Monaten August bis Januar bei Aufbewahrung in Ringerlösung unter Zusatz von 1 zu 100000 Adrenalin in 6 bis 10 Std. 0,49 g Zucker pro 100 g Leber mehr bilden, als Leberlappen, die in reiner Ringerlösung gehalten werden. Am Leberbrei war die Beeinflussung durch Adrenalin nicht mehr nachweisbar. Sie ist also an die Erhaltung der Zellstruktur gebunden. Im Durchströmungsversuch konnten Fröhlich und Pollack in sehr viel eleganterer Form die Beeinflussung durch Adrenalin zeigen. Eine vorher keinen Zucker produzierende Leber gab bei Durchströmung mit Ringerlösung + Adrenalin (1:100000) in 5 Minuten bereits 1 mg Zucker ab. Da die Leber eines kleinen Frosches etwa 1 bis 2 g wiegt, so wäre das eine Zuckerbildung von 0,1 g auf 100 g Leber in 5 Minuten, während Bangs Leberlappen in 6 bis 10 Stunden nur die 5fache Menge produzierten. Der Unterschied beruht darauf, daß bei Bang das Adrenalin nur durch langsame Diffusion von der Oberfläche der Leber her zu den mehr peripher gelegenen Zellen gelangen kann, während es bei Fröhlich und Pollack gleichzeitig eine sehr viel größere Zahl von Leberzellen von den Capillaren aus erreicht. In diesen Versuchen am Frosch handelt es sich, wie Fröhlich und Pollack gezeigt haben, um eine reine Adrenalinwirkung, während Masing an der Kaninchenleber die Adrenalinwirkung nicht von der gleichzeitig entstehenden Anoxybiose trennen konnte. Das Adrenalin bewirkt an der künstlich durchströmten Kaninchenleber starke Gefäßkontraktion, und setzt damit Durchströmungsgeschwindigkeit und Sauerstoffversorgung stark herab. Im Verhältnis zum Gesamtglykogengehalt der Winterleber des Frosches ist die in Bangs Versuchen durch Adrenalin mehr gebildete Zuckermenge gering. In 4 Std. bei 22° würde sie ungefähr 2 bis 3 Proz. des Glykogens ausmachen, eine Größe, die nur beim Mittel aus zahlreichen Glykogenbestimmungen außerhalb der Fehlergrenze liegen würde. Wahrscheinlich wirkt das Adrenalin auf den Mechanismus der räumlichen Trennung ein. Fröhlich und Pollack nehmen an, daß dies auf dem Umweg über Nervenendigungen in der Leber vor sich geht. Denn sie fanden bei gleichzeitiger Durchströmung mit Adrenalin und Ergotoxin, das nach Dale die sympathischen Nervenendigungen elektiv lähmt, eine vollständige Hemmung der Adrenalinwirkung. Jedenfalls hat Bang gezeigt, daß Adrenalin am Leberbrei wirkungslos bleibt, die Adrenalinwirkung also an die Erhaltung der Zellstruktur gebunden ist. Eine genauere Analyse des Mechanismus der Adrenalinwirkung bleibt künftigen Untersuchungen vorbehalten. Die große Bedeutung der Arbeiten von Masing, Bang und Fröhlich und Pollack, durch die es, wie Bang sich ausdrückt „gelungen ist, eine herausgeschnittene Froschleber diabetisch zu machen", wird durch diese Feststellung in keiner Weise geschmälert.

Für den Pankreasdiabetes habe ich am Frosch, Fröhlich und Pollack an Wasserschildkröten, eine vermehrte Hydrolyse des Glykogens, beziehungsweise eine vermehrte Traubenzuckerbildung in der herausgeschnittenen Leber nachgewiesen. Diese Versuche sind schwieriger anzustellen,

als die bisher beschriebenen, bei denen stets von ein und derselben Leber je ein Lappen mit und einer ohne die zu prüfende Beeinflussung untersucht wurden. Dies ist bei pankreasdiabetischen Lebern natürlich nicht möglich; man muß statt dessen die herausgeschnittenen Lebern normaler Tiere mit den Organen von solchen, deren Pankreas einige Tage vorher exstirpiert war, vergleichen. Die letzteren enthalten dann stets weniger Glykogen als die Normaltiere; wenn man erst 5 bis 6 Tage nach der Operation untersucht, sogar erheblich weniger. Diese Schwierigkeiten kann man nur dadurch umgehen, daß man möglichst viele Einzelversuche anstellt. Ich habe vom August 1913 bis zum Februar 1914 im ganzen je 54 Froschlebern normaler und pankreasdiabetischer Tiere miteinander verglichen. Im Mittel aller Versuche ergab sich, daß die normalen Lebern bei einem Anfangsgehalt von 11,27 g Glykogen in 100 g Leber in 4 Std. bei 22° in Ringerlösung 0,42 Glykogen verloren, während die 54 pankreasdiabetischen Lebern bei einem Anfangsgehalt von 8,61 g Glykogen 1,2 g Glykogen einbüßten. Die Differenzen in den 13 Einzelversuchen, aus denen die Mittelwerte gewonnen sind, waren am größten im August bis Oktober, während sie in den Monaten November—Dezember erheblich kleiner waren. Die Tiere, die untereinander verglichen wurden, waren stets Esculenten gleichen Gewichts, gleichen Geschlechts und gleicher Gefangenschaftsdauer, so daß der individuelle Faktor bei Mittelwerten aus 54 Tieren wohl als ausgeschaltet betrachtet werden kann. Durch diese Versuche ist bewiesen, daß nach Exstirpation des Pankreas in der herausgeschnittenen Froschleber eine verstärkte Hydrolyse des Glykogens nachweisbar wird. Zu dem gleichen Ergebnis sind Fröhlich und Pollack bezüglich der Zuckerbildung bei der künstlich durchströmten Schildkrötenleber gekommen. Während die normale Schildkrötenleber bei dauernder Durchströmung mit Ringerlösung nur im Anfang des Versuchs Zucker an die Durchströmungsflüssigkeit abgibt, später aber nicht mehr, gab die Leber, die von pankreasdiabetischen Tieren stammte, in 6 von 9 Versuchen dauernd Zucker ab. Die normale Schildkrötenleber gab nach Adrenalinzufuhr keinen Zucker an die Durchströmungsflüssigkeit ab. Die Zuckerproduktion der pankreasdiabetischen Leber wurde durch Adrenalinzufuhr in 7 von 9 Versuchen erheblich gesteigert. Ich habe die Froschleber nach dem Fröhlich-Pollack-Verfahren in den Monaten März bis Mai untersucht und dabei in 4 Std. bei 18° und Durchströmung mit Ringerlösung von normalen Lebern 740 mg Traubenzucker pro 100 g Leber erhalten, während pankreasdiabetische Lebern von gleich schweren Tieren gleichen Geschlechts und gleicher Gefangenschaftsdauer 940 mg Traubenzucker pro 100 g Leber in der gleichen Zeit bei gleicher Temperatur und Versuchsanordnung produzierten. Diese Zahlen stellen das Mittel aus je 7 Versuchen dar. Ihre Vermehrung durch namentlich in sämtlichen Monaten des Jahres angestellte Versuche ist sehr wünschenswert; doch ist durch meine und die Versuche von Fröhlich und Pollack bereits sichergestellt, daß die herausgeschnittene intakte Kaltblüterleber nach Pankreasexstirpation eine vermehrte Hydrolyse des Glykogens und vermehrte Traubenzuckerbildung aufweist, nach Abtrennung

vom Zentralnervensystem und damit Ausschluß sämtlicher etwa reflektorisch wirkender Reize. Auch nach Ausschluß der Blutdiastase, die ja beim Fröhlich-Pollack-Verfahren erfolgt. Damit ist bewiesen, daß als Folge der Pankreasexstirpation in der Leberzelle selbst eine Veränderung eintritt, und an dieser Tatsache wird künftig keine Theorie des Pankreasdiabetes vorübergehen können. Die nähere Untersuchung dieser Veränderung, ob es sich um vermehrte Fermentproduktion oder um Änderung der räumlichen Verhältnisse zwischen Diastase und Glykogen handelt, steht noch aus. Die Beeinflussung durch die Jahreszeit — während der diastasearmen Periode geringere Wirkung der Pankreasexstirpation auf die ausgeschnittene Leber — scheint darauf hinzuweisen, daß es sich um Störung der räumlichen Anordnung in der Zelle handelt; ebenso wie die negativen Versuche früherer Autoren, die am Leberbrei und Leberpreßsaft von pankreasdiabetischen Tieren keine vermehrte diastatische Wirkung gegenüber normalem Leberbrei feststellen konnten.

Die Zuckerstichglykosurie ist bei der herausgeschnittenen Froschleber bisher nicht untersucht, an der Kaninchenleber glaubte Bang eine Vermehrung des diastatischen Fermentes noch im Leberbrei nachweisen zu können. Indessen ist dies Ergebnis von Starkenstein bestritten worden. Hofmeister und Ishimori haben für die Kaninchenleber eine ganz andere Art des Zustandekommens der Zuckerstichglykosurie angenommen. Sie wiesen mikroskopisch mit der Bestschen Karminfärbung nach, daß es sich beim Zuckerstich um eine Ausstoßung von Glykogen aus der Leberzelle handelt, eine echte Sekretion von Glykogen in die Blutgefäße und Lymphräume. Freies nicht in Leukocyten eingeschlossenes Glykogen muß aber in der Blutbahn durch die Blutdiastase rasch verzuckert werden. Ob es sich hier um eine Besonderheit der Kaninchenleber handelt, oder um einen Vorgang, der auch bei anderen Tieren vorkommt, ist noch nicht entschieden. Von Wichtigkeit ist es jedenfalls, daß Loeschke an menschlichen Lebern, die von Diabetikern stammten, ebenfalls des öfteren extracelluläres Glykogen, besonders in den Blutgefäßen gefunden hat. Beim pankreasdiabetischen Frosch ist es mir nie gelungen, extracelluläres Glykogen in der Leber in verstärktem Maße zu finden. Die Adrenalinwirkung an der Froschleber wird, wie Fröhlich und Pollack hervorheben, und wie Bang gleichfalls gefunden hat, am blutdiastasefreien Organ erhalten. Die von Hofmeister für das Kaninchen gefundene Ausstoßung von Glykogen aus der Leberzelle kann also hier keine Rolle spielen.

Sämtliche bisher beschriebenen Beeinflussungen der herausgeschnittenen Leber erzeugen am ganzen Tier Hyperglykämie und Glykosurie. Im Gegensatz zu ihnen steht die Phloridzinglykosurie, die ohne Hyperglykämie einhergeht. Die Wirkung des Phloridzins ist besonders an der herausgeschnittenen Schildkrötenleber untersucht worden. Grube vermißt bei gleichzeitiger Durchströmung mit Phloridzin und Traubenzucker die gewöhnliche Glykogenbildung aus Traubenzucker, und fand statt dessen sogar eine Abnahme des Glykogens. Diese Angaben sind von Schöndorf

und Suckrow bestritten worden. Fröhlich und Pollack fanden bei der Durchströmung der Froschleber mit Phloridzin und Ringerlösung nur sehr geringe Mengen Traubenzucker gebildet, die nicht unbedingt aus hydrolysiertem Glykogen stammen müssen, sondern auch von dem zugesetzten Glykosid abgeleitet werden können. Ich selbst habe in allerdings nicht genügend zahlreichen Versuchen bisher durch Phloridzin an der herausgeschnittenen Leber keine vermehrte Glykogenhydrolyse erhalten, auch nicht an herausgeschnittenen Lebern phloridzindiabetischer Frösche. Dagegen steht es außer Frage, daß im lebenden Tiere durch Phloridzin eine vermehrte Hydrolyse des Leberglykogens stattfindet. Grube hat dies durch eine besondere Versuchsreihe am Warmblüter bewiesen. Es wäre von hohem Interesse, die Frage, ob das Phloridzin auch auf die herausgeschnittene Leber im Sinne einer verstärkten Hydrolyse des Glykogens wirkt, endgültig zu entscheiden. Am geeignetsten wäre hierfür die Masingsche Versuchsanordnung an der Kaninchen- oder Hundeleber. Vielleicht wäre es dann möglich, die hyperglykämischen Glykosurien von den Glykosurien ohne erhöhten Blutzucker schon nach der Art der Beeinflussung der herausgeschnittenen Leber zu trennen.

## IV.

Die Synthese des Glykogens in der herausgeschnittenen Leber ist bisher nur von 2 Autoren nach Pankreasexstirpation untersucht worden, deren Ergebnisse einander aber widersprechen. Nishi fand die herausgeschnittene Leber pankreasdiabetischer Schildkröten in unveränderter Weise fähig, Glykogen aus Traubenzucker zu bilden. Barrenscheen konnte an der herausgeschnittenen Hundeleber keine Spur Glykogenaufbau mehr erhalten, wenn dem Tiere einige Tage vor dem Versuch das Pankreas exstirpiert war. Barrenscheen vermißt aber diesen Prozeß ebenso an der glykogenfreien Leber von phloridzinvergifteten Tieren. Die Differenz in den Versuchsergebnissen beider Autoren scheint mir darin zu liegen, daß zwar der Pankreasdiabetes beim Kaltblüter ebenso regelmäßig zur Glykogenabnahme in der Leber führt, wie dies für den Warmblüter seit Minkowskis ersten Arbeiten bekannt ist. Aber selbst in 8 Tagen wird die Froschleber und ebenso die von Nishi untersuchte Schildkrötenleber nicht glykogenfrei, während die Warmblüterleber in Barrenscheens Versuchen stets glykogenfrei gefunden wurde. Es handelt sich also beim Kalt- und Warmblüter prinzipiell um den gleichen Prozeß, der nur mit verschiedener Geschwindigkeit verläuft, weil er beim Warmblüter bei einer um 20° höheren Temperatur vor sich geht. Daher scheint mir aus Barrenscheens Versuchen nicht bewiesen zu sein, daß die Leber des pankreasdiabetischen Warmblüters und des phloridzinvergifteten Hundes die Fähigkeit zur Glykogensynthese überhaupt verloren haben. Barrenscheen hat selbst bewiesen, daß glykogenfreie Lebern nach ihrer Herausnahme aus dem Tierkörper nur geringe Mengen Glykogen zu bilden vermögen, wie oben im genaueren ausgeführt worden ist. Es ist also wohl möglich, daß mit noch glykogenhaltigen pankreasdiabetischen oder Phloridzinlebern, insbesondere wenn man bei der pankreasdiabetischen Leber für die Durch-

strömung eine höhere Konzentration an Zucker wählen würde, da ja auch der Blutzucker bei diesen Tieren höher ist als bei normalen, sich Ergebnisse erhalten ließen, die mit denen Nishis übereinstimmen würden. Dagegen beweisen die wichtigen Versuche Barrenscheens, daß nach Pankreasexstirpation beim Hunde der Mechanismus, der Glykogen aus dem Wirkungsbereich der Diastase entfernt, mehr gelitten haben muß als beim Hungertier mit glykogenfreier Leber. Denn bei diesem bildet die herausgeschnittene Leber wenigstens noch etwas Glykogen neu aus Traubenzucker.

V.

In dem 9. Band dieser Ergebnisse hat Gigon in seiner sorgfältigen Literaturzusammenstellung auf die Frage: „Gibt es beim Diabetes eine vermehrte Zuckerbildung?" die Antwort gegeben: „Bis jetzt liegen keine Ergebnisse vor, die eine vermehrte Zuckerbildung als primären diabetogenetischen Vorgang mit Sicherheit hinstellen könnten." Ich glaube, daß die Untersuchungen der letzten Jahre, die in dem vorliegenden Aufsatze, soweit die Leber in Betracht kommt, zusammengestellt wurden, wohl zu einer Revision dieses Urteils nötigen. Anhaltspunkte dafür haben auch früher nicht gefehlt. Zuerst hatte Markuse schon im Jahre 1894 gezeigt, daß der Pankreasdiabetes des Frosches nach Leberexstirpation aufhört. Man hätte daraus wohl den Schluß ziehen dürfen, daß beim Frosch die Quelle des im Harn ausgeschiedenen Zuckers das Leberglykogen sei, und damit die primäre Ursache des Pankreasdiabetes in einer vermehrten Hydrolyse des Lebenglykogens suchen dürfen. Auch hat Lépine in einer Dissertation von Martz gezeigt, daß die Hydrolyse des Glykogens in der herausgeschnittenen künstlich durchbluteten Hundeleber abnimmt, wenn man das Blut vor der Durchströmung der Leber durch die Gefäße des Pankreas hindurchfließen läßt. Durch meine und Fröhlich und Pollacks Versuche ist dargetan worden, daß die Entfernung des Pankreas die Hydrolyse des Glykogens in der herausgeschnittenen Leber erheblich steigert. Und dieses stimmt wiederum mit den seit Minkowski immer wieder gemachten Beobachtungen überein, daß die Leber pankreasdiabetischer Tiere glykogenarm oder glykogenfrei wird. Welche Vorstellung müssen wir uns daher jetzt vom Wesen des Diabetes machen?

Bekanntlich stehen sich zwei Theorien des Pankreasdiabetes gegenüber, die eine, die ich als Theorie der Oxydationsstörung bezeichnen möchte, während die andere die Theorie der Hydrolysenstörung heißen soll. Ohne auf die Schwierigkeit der Theorie der Oxydationsstörung hier näher einzugehen, sei nur das eine hervorgehoben:

Die Oxydationsstörungstheorie gibt keinerlei Erklärung für die Tatsache, daß beim Pankreasdiabetes die Leber ihr Glykogen verliert, und daß beim Frosch der Diabetes nach Leberausschaltung aufhört. An diesen Tatsachen gehen die Vertreter der Oxydationsstörungstheorie vorüber. Derjenige, der die Oxydationsstörungstheorie in neuerer Zeit am meisten gefördert hat, Verzar, bringt gerade selbst einen deutlichen Beweis, daß die Oxydationsstörung nicht das erste sein kann, was durch die Entfernung des Pankreas verändert wird. Er untersucht die Änderung des respirato-

rischen Quotienten nach Zuckergabe bei normalen und pankreasdiabetischen Tieren, und schließt daraus, ob Oxydation des zugeführten Zuckers stattgefunden hat oder nicht. Bis zum 4. Tage nach stattgefundener Pankreasexstirpation wird intravenös injizierter Traubenzucker vom pankreasdiabetischen Tiere noch verbrannt, besteht also keine, zum mindesten keine vollständige Oxydationsstörung. Aber bereits am ersten Tage tritt Hyperglykämie und Glykosurie auf. Man fragt sich, warum diese auftritt zu einer Zeit, wo nach Verzars Versuchen intravenös eingeführter Traubenuzcker den respiratorischen Quotienten noch anwachsen läßt? Weil eben die Oxydationsstörung, die in den späteren Stadien des Pankreasdiabetes zweifellos besteht, eine sekundäre Störung ist, die wahrscheinlich erst eintritt, wenn die Leber durch die primäre Störung, die der Pankreasexstirpation folgt — und das ist die Hydrolysenstörung — glykogenfrei geworden ist.

Ich sehe den Pankreasdiabetes als eine Veränderung in der Leber an. Das erste, was eintritt, ist eine Störung des Mechanismus, der in der Leberzelle Glykogen und Diastase getrennt hält. Diese Störung bewirkt eine vermehrte Hydrolyse des Glykogens, die beim Säugetier rasch die Leber glykogenfrei macht. Aus der ersten, der Hydrolysenstörung, entwickelt sich, nachdem die Leber glykogenfrei geworden ist, die Oxydationsstörung. Über den Mechanismus der Oxydationsstörung Hypothesen zu äußern, ist es noch allzufrüh. Es sei nur darauf hingewiesen, daß es sich hierbei nicht um eine Änderung des Oxydationsmechanismus überhaupt handeln muß, sondern eher darum, daß die Kohlehydrate nicht mehr imstande sind, innerhalb der Zelle die Fette vom Verbrennungsort zu verdrängen. Daß also, wenn man es anders ausdrücken will, im späteren Stadium des Pankreasdiabetes die Isodynamie der Nahrungsstoffe, so weit die Kohlehydrate in Frage kommen, aufgehoben ist.

---

# VIII. Über Geschwürsbildungen des Gastro-Duodenaltractus im Kindesalter.

Von

**Paul Theile-Basel.**

---

Literaturverzeichnis.


Adler, Gastric ulcer in childhood. Amer. Journ. of Med. Sc. Philadelphia 1907. 133. S. 135 bis 141.

Adriance, Arch. Ped. 1901. S. 277.

Anders, Inaug.-Diss. Greifswald 1885.

Andresen, The treatment of gastric ulcer. 89. 1916. Heft 2, 11. März. Ref. i. Centralbl. f. Chirurg. Nr. 45. S. 897.

Anonyme Suisse, Archiv der Medizin, Chirurgie und Pharmazie von einer Gesellschaft schweizerischer Ärzte herausgegeben. Aarau 1816. 1 Heft Jahrgang, S. 57.

Backmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1903. Heft 1 bis 4.

Baisoiu, Ulcère du Duodenum. (Signes et Diagnostic.) Thèse de Paris 1911—12.

Barber, C. F., A case of multiple ulcers of the stomach in a child, sudden death. Brooklin. M.-Journal 16. 1902. S. 519.

Barlow, Transact. pathol. soc. London 1887.

Bechtold, C., Ein Fall von chronischem perforierendem Magengeschwür im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. Berlin 1904. 60. S. 347 bis 357.

Becker, Gastrobrosis. Hufelands Journal. Mai 1827. S. 15.

Bednar, Krankheiten der Neugeborenen und der Säuglinge. Wien 1850. S. 75.

Baginsky und Maczek, Vierteljahrsschrift f. Dermatologie und Syphilis. 1887.

— Lehrbuch der Kinderkrankheiten. Melaena neonatorum. S. 103.

Behrend, Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 1878. S. 25 bis 26.

Betz, Zur Ätiologie der Melaena neonat. Memorab. Virchow-Hirsch. Jahrb. 2. 1879.

von Bergmann, Ulcus duodeni und vegetatives Nervensystem. Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 51.

Bichat, Ulcère perforé du duodénum. Rev. med. de l'est 1. nov. 1910.

Billard, Maladies des enfants nouveaux-nés et à la mamelle. Paris 1827. III. Edition.

— De la muqueuse digestive à l'état sain et à l'état inflammatoire. Paris 1825.

Binz, Berliner klin. Wochenschr. 1865. II. Nr. 15 und 16. Zitiert von Bechtold.

Birch-Hirschfeld, Ulcus ventriculi bei Kindern resp. bei Neugeborenen.

Bisset, Lancet. London. 1905.

Borland, Infantile duodenal ulcer. Lancet. London 1903. II. S. 1084 bis 1086.

Bouchut, Maladies des nouveaux-nés. 1873.

Bouveret, Traité des maladies de l'estomac. 1883. Nr. 8.

Bourrus et Valton, Journ. de méd. de Bordeaux. 1890.

Bowes, L. N., Gastric ulcer in childhood. Am. Journal. Obst. Newyork 1910. 61. S. 534 bis 540.

Budd, G., On the organic diseases of the stomach. London 1855.

Burge, The cause of gastric ulcer. Journ. of Amer. Med. Assoc. **66**. 1914. Ref. Zentralbl. f. Chirurg. **45**. S. 897. April 1916.
von Busch, Neues Journal d. prakt. Arznei. Hufeland 1836. Juli. S. 123.
Buzzard, Transact. pathol. soc. London. XII. 84.
Brebisius, De vomitionibus. In Art. phys. med. acad. nat. curios. vol. IV. Norimb. 1837.
Brixton, Ulcus of stomach. 1857.
Brinton, London 1857. On the pathology, symptomatology and treatment of ulcer of the stomach.
— Traité d. maladies de l'estomac. Traduit p. Ryaud. 1870.
Brunner, Perforierendes Magen- und Duodenalgeschwür. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. **69**. S. 10.
Cade, L'ulcère rond chez les enfants, un cas d'ulcère rond de l'estomac chez un enfant de deux mois. Rev. mens. de malad. des enfants. Paris 1898. **16**. S. 57 bis 70.
— Société des sciences med. de Lyon. 20. Oktober 1897.
Cakowic, Über das Ulcus ventriculi im Kindesalter und seine Folgen. Arch. f. klin. Chir. **98**.
Caldi, F., Contributo alla casistica dell' ulcera rotonda dello stomaco nei bambini. Gazz. d. osped. Milano 1892. **13**. S. 1346 bis 1348.
Carte und Fantino, Arch. f. klin. Chir. 1898. Heft 1 und 2.
Carless, Gastric ulcer. Lancet. Juli 1903. S. 143.
Cautley, A case of gastric ulcer in Child. Rep. soc. study. London 1906. **6**. S. 224 bis 227.
Cheinisse, L'ulcère du duodénum chez les enfants. Semaine médicale. **33**. 1913. S. 421.
Chvosteck, Ulcus ventriculi chez l'enfant. Arch. f. Kinderheilk. **3**. 1882. S. 267.
Chrzanowski, Ulcus duodeni et ventriculi. Melaena. Arch. f. Kinderheilk. **21**. 1897.
Cheyne, Lancet 1904. Jüngste Fälle v. Ulcus ventric. operatum.
Cocks, Med. journal Brooklin. 1891.
Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. **1**. S. 315.
Comby, Ulcère du duodénum chez les enfants. Arch. d. méd. des enfants. Paris 1910. S. 135.
— Traité des maladies de l'enfance. 1904.
Colgan, J. F. E., Gastric ulcer in a child two and a half years old. Med. News, Philadelphia 1892. **61**. S. 408.
Collin, Etude sur l'ulcère simple du duodénum. Thèse de Paris 1894.
Curling, On acute ulceration of the duodenum. Transactions of the Royal medical and surgical Society. **25**. S. 260.
Cutler, Gastric ulcer in children. Boston. M. et Sur. Jour. **151**. 1904. S. 402 und 367.
Damaschino, Maladies des voies digestives. 1880.
Delove et Reymond, Maladies de l'estomac. 1883.
— et Renaut, Collection Charcot-Bouchard. Ulcère de l'estomac. 1892.
Denoual, L'ulcère peptique du Jejunum. Thèse de Lyon 1909.
Descroizelles, Pathol. et Chirurg. infantile. Paris 1883.
Dietrich, Statistische und ätiologische Bemerkungen zum Ulcus pepticum duodeni. Münchner med. Wochenschr., 9. März 1912.
Dieterlin, France médicale 12 avril 1881.
Dieulafoy, Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. **4**. 1901 bis 1902.
— Manuel de Pathologie interne II, S. 252.
Donné i. Rilliet et Barthez, Traité prat. d. maladies de l'enfance. **1**. S. 883.
Dreschfeld, Albutt's System of medecin. **3**. 1897. S. 518.
Duckett, Perforated gastric ulcer in a child aged 11 months. Edinburgh Medical. chirg. soc. June 1913. S. 1273.
Dusser, Melaena. Thèse de Paris. 1889.

Ebarth, Ein ganz blutiger Foetus. In Breslau, Sommer-Quartal 1723. Herausgegeben von einigen akademisch. Naturae Curios. i. Breslau, Sommer-Quartal.
Ebstein, Experimentelle Untersuchungen über das Zustandekommen der Blutextravasate in der Magenschleimhaut. Arch. f. exper. Path. 2. S. 183.
Entz, Zur Diagnose und Pathogenese des Duodenalgeschwürs im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 76. 1912. S. 5.
— Közkorlazi orvostárs. Ülesi jkoe. 4. Nov. 1908.
Epstein, Österreich. Jahrb. f. Pädiatrik. 2. Jahrg. 1871.
Eröß, Jahrb. f. Kinderheilk. 1889. S. 318.
Exner und Schwarzmann, Wiener med. Wochenschr. 1912. S. 1405.
Ewald, Über Duodenalgeschwüre. Deutsche med. Wochenschr. Jahrg. 38, Nr. 7. Berlin 25. IV. 1912.
— Über das Ulcus duodeni. Berliner klin. Wochenschr. 1913. S. 1789.
— D., Magenkrankheiten. In Eulenburgs Enzyklopädie. 8. S. 834 ff.
Fenwick, Ulcer of the stomach in children. Internat. clin. Philadelphia 1897. 7 s. II. 163 bis 177.
Ferran, Gaz. des hôpit. 1911.
Finkelstein, Berliner klin. Wochenschr., 26. Oktober 1908.
Finny, Duodenal ulcers with perforation in an infant, with hypertrophic stenosis of the pylorus. Proc. Roy. Soc. of Med. London 1908/9. II. 67.
Fischer, Melaena 1904. Wiener med. Presse.
Fischl, Handb. d. Kinderheilk. v. Schloßmann und Pfaundler. Leipzig 6. 2. S. 141.
Fleischmann, Zur Ätiologie der Melaena vera. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. III. J. 2. Heft. Leipzig 1870.
Flesch, Jahrb. f. Kinderheilk. 1912.
Fränkel (Simmonds), Münchner med. Wochenschr. 1898.
Freund, W., Über Pylorusstenose im Säuglingsalter. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 1903. XI. 2.
Friedmann, Zur Kasuistik der Magen- und Duodenalgeschwüre. Arch. f. Verdauungskrankh. XVII f. 2. 15. April 1911.
Fuld, Berliner klin. Wochenschr., 26. Oktober 1908.
Gallas, De l'ulcère du duodénum chez le nouveau-né et chez le nourrisson. Thèse de Paris 1912/13. Nr. 225.
— De l'ulcère du duodénum chez le nouveau-né et le nourrisson. Le Nourrisson, 1. 1913. S. 331 bis 344.
— Das Ulcus duodeni beim Neugeborenen und Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. Berlin 1914. 79. S. 372.
Gandy, L'ulcère simple et la nécrose hémorrhagique des toxémies. Thèse de Paris 1899.
Gaultier, René, Les maladies du duodénum et leur traitement. Ballière Edit., Paris.
Gilles de la Tourette, Semaine médicale, 11. XI. 1899.
Goebel, zit. v. Preuschen. Die Melaena vera neon. Berlin 1889.
v. Guntz, Jahrb. d. Kinderheilk. V. 1862.
Griffith, New York, Med. Journal, 16. September 1911.
Hayward, Australasia. Med. soc. 1888 bis 89. Sidney. 8.
Hayem et Lion, Traité de Brouardel et Gilbert.
Hecker, Klinik der Geburtskunde. 2. 1864. S. 149.
— und Buhl, Klinik der Geburtskunde. 2. Leipzig 1864.
— Jahrb. f. Kinderheilk. 1902. Heft 4 bis 5.
Henoch, Magengeschwüre bei Kindern resp. Neugeborenen. Vorlesungen über Kinderkrankheiten. S. 60.
— Klinik der Unterleibskrankheiten. 1863.
Hertz, Jahrb. f. Kinderheilk. 1911.
Hesse, Von dem Bluterbrechen und der Melaena Neugeborener. Pierer allg. med. Annalen, Juni 1825. Heft 6.

**Hermary**, Des hémorragies gastro-intestinales des nouveaux-nés. Thèse de Paris. 1986.
**Heubner**, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. Melaena.
**Hibbard**, A case of gastric ulcer in a child four months old. Boston, M. and chirurg. Journ. **127**. 1892. S. 177, Nr. 8.
**Hoffmann**, Österreich. Jahrb. f. Pädiatrik. 8. Jahrg. 1877. S. 192.
**Holl**, Diseases of Children. Amer. Journ. **6**. Nr. 6. S. 381, Jahrg. 1913.
**Holst**, Centralblatt f. Bakteriologie. Orig. **60**.
**Holt**, Ulcus of the stomach in: The diseases of infancy and childhood. 4. ed. London 1907.
**Homén**, 1890 (Finska läkansällsk. handt.) XXXII. 5. S. 947.
**Houdard**, L'ulcère simple du duodénum. 1913. Steinheil Edit.
**Huttinel**, Maladies des enfants. 1909. III.
**Helmholz**, Über Duodenalgeschwüre bei der Pädatrophie. Deutsche med. Wochenschr. Berlin 1909. S. 534.
— Archiv of Pediatrics. XXVI. 1909. S. 660.
**Jacobi, A.**, Gastric ulcer in the young. New York med. Journal. **90**. 1909. S. 837 bis 840.
**Ibrahim**, Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. 1 Bd.
**Imerwol, V.**, Über das urämische Magengeschwür im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. Stuttgart 1906. **48**. S. 321 bis 328.
**Imfeld**, Über den jüngsten Fall von Ulcus duodeni perforatum. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. **110**. 1911. S. 4 bis 6.
**Johnson, W. L.**, First report on a case of chronic ulcer in childhood. Med. council. Philadelphia 1899. **4**. S. 345 bis 347.
**Joly**, Soc. anatomique. 1896.
**Katzenstein**, Beitrag zur Entstehung des Magengeschwürs. Arch. f. klin. Chir. **101**. 1913. S. 940.
**Keppe Paterson**, Ruptured gastric ulcer in a Boy. The Scott. med. and chir. Journ., September 1906.
**Klebs**, Ärztl. Korrespond.-Blatt für Böhmen. 1874. Nr. 21.
— Virchows Arch. **32**. S. 198.
**Kling**, Über Melaena neonatorum. Inaug.-Diss. München 1875.
**Kiwisch**, Die Unterleibsapoplexien d. Neugeborenen. Österreich. med. Wochenschr. 4 und 5. [Analyse de la Gaz. med. de Paris.] 1814.
**Krasnobazeff**, Dielsgh. Moskau 1898.
**Kundrat**, Gehrharts Handbuch der Kinderkrankheiten. **4**. II.
**Kuttner**, Über das Vorkommen von Duodenalgeschwüren im 1. Dezennium. Berliner kin. Wochenschr. 1908. S. 2009.
**Küttner, H.**, Ulcus duodeni. Arch. f. klin. Chir. **101**. Heft 2.
**Lasnier**, L'ulcère simple chronique de l'estomac chez l'enfant. Thèse d. Paris. 1908 bis 1909.
**Langstein**, Berl. klin. Wochenschr., 26. Oktober 1908.
**Landau**, Über Melaena der Neugeborenen. Breslau 1874.
**Leary**, Gastric ulcer in a child. Intercolon. M. J. Australas, Melbourne 1907. **12**. S. 268 bis 270.
**v. Lieblein und Hilgenreiner**, Die Geschwüre und die erworbenen Fisteln des Magendarmkanals. Deutsche Chir. **46**, vgl. S. 96 bis 98.
— — Experimentelle Pathogenese des runden Magengeschwürs. Deutsche Chir. **195**. 1908.
**Lehr**, Dissertation. Würzburg 1807.
**Lederer**, Wiener med. Wochenschr. 1860.
**Leith**, Intern. Clinic Philadelphia. IV.
**Lesage**, Traité des maladies des nourrissons. 1911.
**Letulle**, Presse médicale. 20. Oktober 1894.
— Origine infectieuse de certains ulcères simples de l'estomac. Comptes rendus. **106**. Nr. 25.

Leube, V., Ziemssens Handbuch der spez. Path. und Therap. 1874. VII. 2. S. 144.
Lincoln, J. R., Gastric ulcer in the new-born. Boston Med. and Surg. Journ. 137. 1897. S. 178.
Loer, Wilhelm, Dauerresultate operativ behandelter Magenulcera. Zeitschr. f. Chir. 1916. Nr. 137.
— Homén 1890 (Finska läkansällsk. handt.) XXXII. 5. S. 947. Rez. in Jahrb. d. Kinderheilk. 33. 1891. S. 176.
Lop, Presse médicale. 1904.
Lund, Gastric ulcer, subacut perforation in a boy of 8 years. Boston med. Journ. 1909. S. 933.
Luton, Receuil des travaux de la soc. med. d'observations de Paris. 1858.
Mathieu, Douze conférences sur l'ulcus gastric et duodénal. Arch. des mal. de l'appareil digestif. Paris 1914/15. 7. S. 649.
— Estomac in Dechambre et Duval et Leubrullet. Dict. usuel de science médicale. 1897.
Malinowski, Gazette lekarska. 1886. Np. 26.
Marfan, Gazette des hôpit. 1887.
Melchior, Ergebnisse der Chirurgie und Orthopädie. 2. Nr. 7 bis 9. 1911.
— und Löser,
Meyer, Annales de la soc. de médecine d'Anvers 1865. Virchow-Hirschs Jahresberichte. 2. 1866. S. 133.
Meyer, O., Berliner klin. Wochenschr. 50. Heft 2. 1913.
Moynihan, Das Ulcus duodeni. 1910. Übersetzt von Kreutzfuchs.
Moll, Schmidts Jahrbücher. 18.
Möller, Die Pathogenese des Ulcus. Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. 7. S. 569.
Musser, Tuberkulöse Geschwüre bei Kindern.
Neumann, Arch. f. Kinderheilk. 21. S. 57.
— Ebenda. 13. 1891.
— und Oberwarth, Über die Behandlung der Kinderkrankheiten. 1913.
Nieberding, Über Melaena neonatorum. Vortrag i. d. phys. med. Gesellsch. zu Würzburg. 1888.
De Noble, Presse médicale belge 1892. 44. 52. S. 409. Ref. in Schmidts Jahrbüchern. 238. 1893. S. 167.
Oberndorfer, Über die Häufigkeit des Ulcus rot. ventric. in München. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 32.
O'-Farell, Lancet 1894. Mai. Zitiert nach Bechtold.
Parkinson, Perforation gastric ulcer in a young child. Repr. soc. study, London 1900/01. 1. S. 143 bis 14.
Parmentier, Ulcère simple chronique de l'estomac chez l'enfant. Bull. d. mém. soc. méd. des hôp. de Paris. 25. Nr. 30. 1908. S. 812 bis 831.
— et Lasnier, Causes et symptomes de l'ulcère chronique simple de l'estomac chez l'enfant. La Clinique infantile. Nr. 16. 1909.
Parrot, L'Athrepsie. S. 216.
Patterson, Rupt. gastr. ulc. in a boy at 12 years. The scotch med. and surg. Journal. September 1906.
Pauchet, Ulcère duodénal. Congrès de Chirurgie. Oktober 1910.
Perkel, Olga, Über Ulcus ventriculi und Duodenalgeschwüre bei Kindern. Inaug.-Diss. von Zürich. 8°. 1904.
Perry, E. C., und Th. C. Shaw, On diseases of the Duodenum. Guy's Hospital Reports. 50. 1893. S. 171.
Pielsticker, Ulcère du duodénum chez les petits enfants. Soc. méd. de Hambourg. (Biologie.) 1. November 1910. Münchner med. Wochenschr. 57. Nr. 50. 13. Dezember 1910. Nr. 2662.
v. Pomorsky, Zur Ätiologie der Melaena vera. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 37. 1888.
v. Preuschen, Festschrift der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie. 1894.

De Quervain, Die Diagnose des Magens und Duodenalgeschwürs. Referat f. d. IV. Kongreß d. intern. Gesellsch. f. Chir.
— Chirurgische Erfahrungen mit der Radiologie des Magen-Darmkanals. Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1912.
— Zur Röntgendiagnostik des runden Magengeschwürs. Münchner med. Wochenschrift. Nr. 17. 1911.
Rahn Escher, Gazette méd. Paris. 1835.
Rehn, Jahrb. f. Kinderheilk. 8. 1874. S. 19.
Reichelt, Ulcus ventric. im Kindesalter. Wiener med. Presse. Nr. 3. 1905.
Reimer, Ulcus rotundum chez l'enfant. Jahrb. f. Kinderheilk. 10. 2. Heft. 1876. S. 291.
Rembold, Deutsche med. Wochenschr. 1881. S. 385.
Rencki, Über die funktionellen Ergebnisse nach Operationen am Magen und gutartigen Pylorusstenosen. Mitt. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1901. S. 291.
Ribadeau-Dumas, Ulcère perforé du duodénum chez un nourrisson de six mois. Bull. de l. Soc. anatom. Paris 1911. S. 585.
Ribemont, Sur les hémorrhagies du nouveau-né. Thèse de Paris. 1880.
Riegel, Die Erkrankungen des Magens. 1897.
Rilliet et Barthez, Traité clinique et pratique des maladies des enfants. Paris 1861.
— — Handb. f. Kinderkrankh. I. S. 727.
Ritter, 1882. Ärztliche Mitteilungen aus Baden. 86. Heft 3. S. 15.
Ritter v. Rittershain, Österr. Jahrbuch für Pädiatrie. 2. Jahrg. 1871.
v. Reuß, In die Krankheiten des Neugeborenen. S. Springer. 1914.
Robinson, Ulcer of the stomach with contractions in a boy aged 14 years. Intern. Chir. Philadelphia. 3. 1905. S. 15.
Rokitansky, Österr. med. Jahrbuch. 18. 1839.
— Jahrb. d. Kinderkrankh. 5. 1862. S. 161.
v. Rosenbach, Zur Pathologie des Ulcus duodeni. Arch. f. Verdauungskrankh. 18. S. 48.
Rössle, Pathogenese des Ulcus duodeni et ventriculi. Soc. d. science natur. et méd. de Jena. 9. Mai 1912.
— Münchner med. Wochenschr. 49. Nr. 22. 8. Juni 1912.
Rütimeyer, L., Über die geographische Verbreitung und die Diagnose des Ulcus ventriculi rotundum. Wiesbaden. Verlag v. J. T. Bergmann, 1906.
— Magenblutungen. Spez. Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Urban & Schwarzenberg. 1914.
Rydygier, zit. nach Rencki.
Shamann, A case of ulcer of stomach in an infant. Ohio, Med. Journ. Columbus 1909. S. 216.
Sawtel, Med. times a. gaz. London. 1885. I. Lancet Nr. 2. 16. 1885.
Samiac, Toulouse médical. 7. 1905.
Schlossmann und Pfaundler, 2. Aufl., 1. S. 389. Knöpfelmacher, Melaena. 3. S. 149. Fischl, Ulcus ventriculi.
— Fischl. 2. S. 142. Leipzig 1906.
Schmid, Med. Korrespondenzblatt des Württembergischen Vereins. Nr. 25. 1884.
Schmidt, Das Ulcus rotund. duodeni im ersten Lebensjahr. Berliner klin. Wochenschr. 1913. S. 593.
— Med. Jahrbücher des k. k. österreichischen Staates. 4.
Schukowsky, Arch. f. Kinderheilk. 48. 1907.
Siebold, Journ. f. Geburtshilfe usw. 5. Heft 1.
Silbermann, Jahrb. f. Kinderheilk. 11. 1877.
Simmonds, Über Duodenalgeschwüre bei Kindern. Münchner med. Wochenschr. 1898. S. 134.
Sochaczewsky, W., Zur Pathogenese der Darmblutungen im Säuglingsalter. Arch. f. Kinderheilk. 50. 1909.

Sokoloff, V. J., Kruglya yazva zheludka u diètès. (Ulcère rond chez un enfant.) Russk. Wratsch. St. Petersburg. 9. 1910. S. 44 bis 77.
Soulier, Ulcère de l'estomac chez le nouveau-né. Lyon, Med. 94. 1900. S. 380.
Soupault, Traité des maladies de l'estomac. 1905.
Spiegelberg, Jahrb. f. Kinderheilk. 2. 3. Folge. 1868/69.
Steiner, Compend. des maladies des enfants. Trad. de Keraval. Paris 1880,
Steudel, Beiträge zur klinischen Chirurgie. Heft 1. 1899.
Still, Transactions of the Path. Soc. of London. 1899. S. 76 bis 83.
— Brit. med. Journal may 6. 1899 cit. by Watson Cheyne. 5 Fälle von Tbc. ulcera bei Kindern.
Storner, Berliner klin. Wochenschr. 26. Oktober 1908.
Stowel, W. L., Gastric ulcer in children. Med. Rev. New York. 48, 1905. S. 52 bis 54. Indiana med. Rec. March. 1906.
Thellier, Melaena des nouveaux-nés. Thèse de Lyon. 1905.
v. Torday, Duodenalgeschwüre im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 62. S. 563.
Townsend, The hemorrhagic diseases of New Born. Arch of Ped. 1894. S. 559.
Troisfontaines, Ann. soc. med. Chirurgie. Liège. 85. 1896.
Vachez, L'ulcère peptique du Jéjunum. Thèse de Paris. 1907.
Vanderpoel (cité par Fischl), Arch. of pediatrics, april 1901.
Vallois, Réunion obstétricale et gynécologique de Montpellier, avril 1912.
Vassmer, Über Melaena neonat. Arch. f. Gynäk. 89. 1909. S. 275.
Verliac, Ulcère simple de l'estomac cicatrisé chez l'enfant. Bull. d. l. soc. d'anatomie de Paris. 1865.
Veit, Deutsche med. Wochenschr. 1881.
Vieg, Thèse de Paris. 1909.
Vogt, Berliner klin. Wochenschr. 50. Nr. 1. 1913. S. 941.
Voron, Bullet. d. l. soc. d'obstétrique de Paris. 12. 1909.
Watson Cheyne and H. Wilbe, A case of perf. gastric ulcer in a boy aged 13 years. Lancet. 1904.
Weill et Gardère, Ulcère du duodénum chez un enfant d'un mois. Pédiatrie pratique. Paris 1912. S. 112 bis 113.
— et Mourignand, Soc. med. des hôpit. de Lyon. Januar 1912.
Welch, Pfefers System of medecine. II.
Wertheimber, Jahrb. f. Kinderkrankh. 19. 1883.
Westphal, K., Untersuchung zur Frage der nervösen Entstehung pept. Ulceras.
Wiederhofer, Gerharts Handbuch der Kinderkrankheiten. 4. 1880. S. 399.
Wilkie, Retrograde veinous embolism as a cause of acute gastric and duodenal ulcus. Edinburgh med. Journ. 88. Nr. 5. Mai 1911. S. 391.
Wilson-Tyson, Guys Hospital Records. 66.
Wollstein, Martha, Archiv of Paediatrics. 1897. S. 760.
Zeischwitz, Schmidts Jahrb. Vol. 85. 1888.
Ziegler, Lehrbuch der spez. pathol. Anatomie.

---

Jede etwas eingreifende Zirkulationsstörung in der Wand des Gastroduodenaltraktus kann beim Menschen den Keim zu einer Geschwürsbildung in sich tragen. Dieser Satz gilt für alle Altersstufen. Darin macht das Kindes- und Säuglingsalter keine Ausnahme. Die Acidität des Säuglingsmagens ist zwar bekanntlich eine relativ geringe, sie genügt aber, um eine peptische Andauung der anämisierten Schleimhautstelle zu ermöglichen.

Das Vorkommen von Geschwürsbildungen in den zwei ersten Dezennien ist schon lange bekannt und es wurden solche vom ersten Lebenstage

an beobachtet. — Abgesehen von den Fällen der Melaena neonatorum, die besonders das Interesse der Geburtshelfer erregt haben, wurden Ulcera beim Kinde von Pathologen und Klinikern bald vereinzelt, bald im Zusammenhang mit ähnlichen Vorgängen beim Erwachsenen beschrieben. Für die Auffassung derselben ging man von den Verhältnissen beim letzteren aus, wo das Ulcus chronicum simplex rotundum Cruveilhier, Rokitansky eine überwiegende Rolle spielt. Während im Kindesalter gerade diese Geschwürsart, ähnlich wie im Greisenalter, eine Ausnahme bildet, sind die Ulcera akuter Provenienz keineswegs so selten. —

Die mangelhafte Übersicht auf diesem Gebiete ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß man wie beim Erwachsenen eine scharfe Trennung vornahm zwischen Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni. Beim Erwachsenen gibt es genug gewichtige Gründe dafür. Dieselben liegen vor allen Dingen auf klinischem Gebiete. Es handelt sich aber dabei um Prozesse, die nosologisch dem Ulcus chronicum simplex angehören. Die genannte Trennung hängt zum Teil mit der speziellen Erforschung des Ulcus duodeni zusammen. Hat doch die moderne Chirurgie, angeregt durch die Arbeiten von Moynihan, der Gebrüder Mayo und vieler anderer, gerade auf diesem Gebiete große Fortschritte und Erfolge erzielt. Vom pathologischen Standpunkte aus aber gehören das Ulcus ventriculi und das Ulcus duodeni zusammen. Wenn es auch gewisse Prozesse gibt, die den einen oder den anderen der beiden Abschnitte scheinbar elektiv treffen, wie z. B. die Ulcerationen nach Verbrennungen und bei der Pädatrophie, wo sie die Duedonalschleimhaut bevorzugen. So ergibt sich doch bei Berücksichtigung einer größeren Anzahl von Fällen, daß auch hier Lokalisationen im Magen oder in beiden Organen zugleich vorkommen, wie dies für andere Geschwürsarten der Fall ist.

Auf einen pathologischen Zusammenhang weisen besonders jene Ulcera hin, welche auf dem Pylorus reiten, wobei es unmöglich ist, festzustellen, ob sie dem einen oder dem andern der beiden Abschnitte angehören, weshalb ihnen ja von manchen Autoren eine besondere Stellung eingeräumt wird (Juxtapylorisches Geschwür von Soupault). Die Gründe die beim Erwachsenen klinisch eine Trennung zwischen Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni notwendig machen, fallen beim Kinde weg, da hier die klinischen Erscheinungen ganz in den Hintergrund treten und dieselben desto mehr an Prägnanz und Bedeutung verlieren, je jünger das befallene Individuum ist. —

Zu den aus der Literatur zusammengestellten 244 Fällen werden vier neue hinzugefügt. Drei derselben wurden mir von Herrn Professor Dr. de Quervain aus der Basler chirurgischen Universitätsklinik freundlichst überlassen. Der eine derselben ist chirurgisch von besonderem Interesse, da er das jüngste Kind betrifft, bei welchem eine typische Kochersche Pylorusresektion wegen Magenulcus vorgenommen wurde (Mädchen von zwei Jahren). Den 4. Fall aus dem Kaiserin Auguste Viktoria-Haus

in Charlottenburg verdanke ich dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Professor Dr. Langstein.

Da sich beim Kinde zwischen den einzelnen Geschwürsarten weder morphologisch noch klinisch hinreichend Anhaltspunkte für Unterscheidungsmerkmale finden lassen, muß man sich bei Einteilungsversuchen, soweit es möglich ist, von der Pathogenese leiten lassen. Man wird zunächst wie beim Erwachsenen zwischen dem sekundären, akuten Ulcus und dem primären, chronischen Geschwüre, dem eigentlichen „Ulcus chronicum simplex rotundum" zu unterscheiden haben. Die weitere Einteilung der sekundären Ulcerationen ergibt sich in den Fällen, in denen die Ätiologie bekannt ist, wie z. B. nach Verbrennungen, bei der Tuberkulose oder anderen Infektionskrankheiten von selbst. Für andere Formen, bei denen die Ätiologie nicht so unmittelbar in den Vordergrund tritt, ist der Umstand mitbestimmend, daß dieselben an gewisse Altersstufen gebunden sind, wie z. B. bei Neugeborenen und beim Säugling (Pädatrophie). Es ergibt sich daraus folgende Einteilung:

Geschwüre des Gastro-Duodenaltraktus im Kindesalter.

**A. Das sekundäre Geschwür:**

1. Bei der Melaena neonatorum und beim Neugeborenen überhaupt.
2. Das marantische Säuglingsgeschwür (bei der Pädatrophie).
3. Das infektiöse Geschwür:
   a) Das Ulcus tuberculosum.
   b) Das Ulcus syphiliticum.
   c) Das Ulcus bei anderen Infekten (Pneumonie, Scharlach, Typhus, Variola, Diphtherie, Erysipel, Pemphigus, Appendicitis usw.) nach Operationen.
4. Das Geschwür nach Verbrennungen.
5. Das Geschwür bei Nephritis und Urämie.
6. Das Geschwür bei Stauungs- und katarrhalischen Prozessen der Schleimhaut (Gastritis follicularis).
7. Das Geschwür aus anderen Ursachen: nach Traumen (Verschlucken von Fremdkörpern, Verätzungen usw.).

**B. Das primäre Geschwür.** (Ulcus chronicum simplex rotundum). —

Eine jede derartige Einteilung hat selbstverständlich etwas Erzwungenes an sich, und kann nur den Zweck haben, einer größeren Übersicht in dem vorliegenden Kapitel zu dienen. — Geschwürsbildungen des Magen-Zwölffingerdarmabschnittes bilden das letzte Glied einer Kette, das Endstadium eines pathologischen Werdeganges. — Wenn die Vorstufen, auf denen der Prozeß in seiner Entwickelung stehen bleiben kann (Hämorrhagien, hämorrhagischer Infarkt, Erosionen usw.) unerwähnt bleiben, so geschieht dies nur, weil dieselben meist nicht in die Erscheinung treten; während Ulcera sowohl pathologisch — anatomisch als auch klinisch durch unmittelbare Bedrohung des Lebens infolge von Blutungen oder Perforation von Interesse und praktischer Bedeutung sind. —

Es konnten im ganzen 248 Fälle zusammengestellt werden.*) — Um ein ganz einwandfreies Material zu erhalten, wurden nur autoptisch oder operativ festgestellte Fälle von Ulcera berücksichtigt. Es wurden dadurch selbstverständlich eine ganze Anzahl von Publikationen ausgeschaltet, bei welchen die klinischen Erscheinungen der Melaena und der Hemathemese das Bestehen eines Geschwüres zwar annehmen ließen, wo aber wegen Heilung ohne Operation oder infolge nicht vorgenommener Sektion das Ulcus nicht lokalisiert wurde.

Weitaus die größte Zahl der Geschwürsbildungen im Kindesalter tritt in den ersten Lebensstunden oder -tagen auf. Diese Fälle gehören dem Krankheitsbegriffe der Melaena neonatorum an. Die Zahl der bis jetzt veröffentlichten Fälle von Geschwürsbildungen im Säuglingsalter, insbesondere bei der Pädatrophie steht sicherlich in keinem Verhältnisse zu dem tatsächlichen Vorkommen dieser Erkrankung und die Kasuistik wird voraussichtlich eine wesentliche Bereicherung erfahren, sobald einmal das Vorkommen von Geschwüren in dieser Altersperiode und in diesem Zusammenhange bekannt sein wird.

Als obere Grenze für das Kindesalter wurde für die Tabellen das 16. Jahr angenommen. Sie wurde gewählt, da in den einschlägigen Arbeiten Individuen in diesem Alter meist noch zum Kindesalter gerechnet werden; auch wächst die Zahl der Veröffentlichungen von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni mit dem 17. Jahre stark an. Das Vorkommen dieser Fälle beginnt allerdings schon mit dem Einsetzen der Pubertät, also schon einige Jahre vor dem 16. Altersjahre, häufiger zu werden.

In der Literatur findet sich oft der Ausdruck „Typisches Ulcus pepticum", wobei einmal ein akutes, sekundäres, ein andermal ein chronisches Geschwür gemeint ist. Da ja jedes Ulcus der Pepsinsalzsäuresphäre ein peptisches Geschwür ist, mußte dieser Ausdruck, der von Leube für die Verhältnisse des Erwachsenen aufgestellt wurde, hier vermieden werden.

Eine detaillierte Rubrizierung in den Tabellen war oft unmöglich, da in vielen kasuistischen Beiträgen genauere Angaben fehlen und weil namentlich die klinischen Erscheinungen im Kindesalter in den Hintergrund treten. Es handelt sich ja meist um akute Geschwüre, die entweder erscheinungslos verlaufen oder in kürzester Zeit durch profuse Blutungen oder nach erfolgter Perforation zum Tode führen. Arbeiten mit Fällen ohne Quellenangaben, wie z. B. von Collin, wurden nicht verwertet. Anderen Autoren erwähnen Fälle, ohne irgendwelche Einzelheiten anzugeben (Entz, Schmidt u. a.), auf die Benutzung dieses Materials mußte ebenfalls verzichtet werden. Dagegen sind hämor-

*) Die besonderen Verhältnisse der Kriegszeit haben die Beschaffung der Literatur wesentlich erschwert und es konnten nicht alle Veröffentlichungen im Original eingesehen werden, besonders nicht in den Zeitschriften des Auslandes. Es werden daher sicher einige Fälle der Zusammenstellung entgangen sein, zumal da oft wenig bekannte Zeitschriften zu einschlägigen Veröffentlichungen benutzt wurden.

rhagische Erosionen, die ja pathologisch-anatomisch das erste Stadium des Ulcus darstellen, in den Tabellen mit berücksichtigt worden. (Rokitansky).

In bezug auf die Pathogenese, auf die bei den einzelnen Kapiteln einzugehen sein wird, sei gleich festgestellt, daß beim Kinde selbstverständlich die gleichen Momente und der gleiche Mechanismus der Ulcusentstehung in Betracht kommen wie beim Erwachsenen. Zusammenfassend kann mit Ewald gesagt werden, daß der Ulceration eine Störung in der Ernährung vorangehen muß, sei es eine einfache Anämie, eine Störung der Bewegung der Ernährungslymphe oder tiefergehende Veränderungen des Gewebes selbst. Auf dem Boden dieser Veränderungen „frißt der Magensaft die der normalen Ernährung entzogenen Stellen genau so an, wie er mehr diffus den toten Magen unter günstigen Bedingungen zur Entwicklung und Verdauung bringt". —

Diese Ulcusentstehung läßt sich auf verschiedene Weise experimentell beim Tiere kontrollieren. Auch für den kindlichen Organismus steht es, wie schon erwähnt, fest, daß, so gering seine Sekretionsverhältnisse auch sein mögen, qualitativ wie quantitativ dieselben stets ausreichen, um unter besonderen Bedingungen eine solche Andauung hervorrufen zu können. — Während der zweite Teil des pathologischen Werdeganges die eigentliche Geschwürsbildung für alle Fälle die gleiche bleibt, ist die Zirkulationsstörung, die den zur Andauung günstigen Boden schafft, eine höchst mannigfaltige.

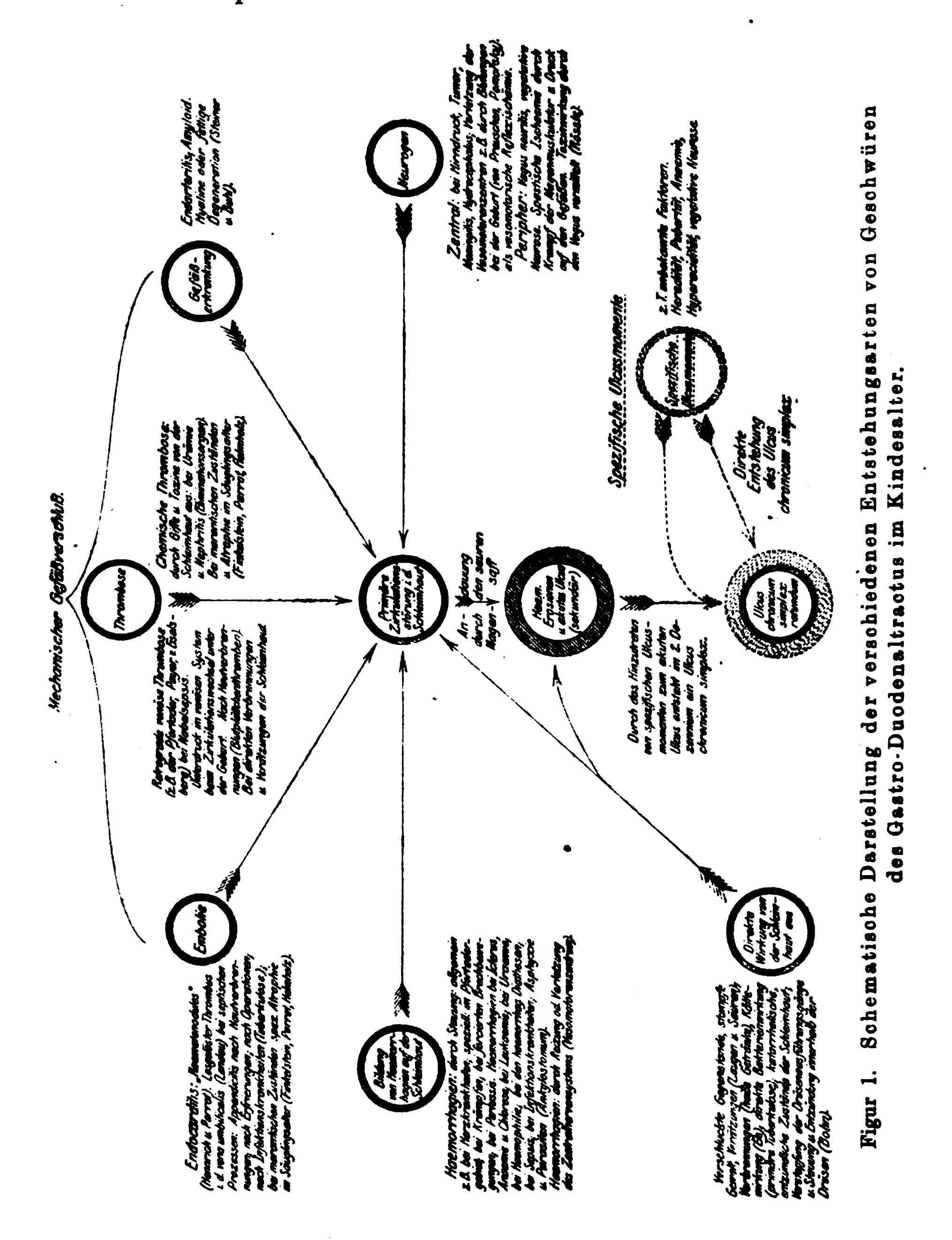
Die Pathogenese des sekundären Ulcus ist dadursh charakterisiert, daß der erste Anstoß zur Ulcusbildung von außen kommt. Er wird bedingt durch eine Zirkulationsstörung in der Magenwand auf embolischem, thrombotischem, nervösem, spastischem oder anderm Wege.

Dem Ulcus chronicum simplex kommt noch ein besonderes spezifisches Ulcusmoment zu, das geeignet ist, auf eine gesunde Schleimhaut von vornherein ein typisches chronisches Geschwür zu setzen oder ein akutes Ulcus in ein solches zu verwandeln. In Anbetracht der großen Seltenheit des Ulcus chronicum simplex beim Kinde muß angenommen werden, daß spezifische Ulcusmomente in diesem Alter entweder nicht existieren oder daß dieselben durch die ausgesprochene Regenerationsfähigkeit des kindlichen Organismus glücklich bekämpft werden.

Auch fallen beim Kinde gewisse Schädlichkeiten weg (Alkoholismus, Abusus im Essen und Trinken, prädisponierende Berufstätigkeit, schädliche Bekleidung, usw.). Bezüglich der Hyperacidität, die sowohl Ursache als auch Folge des Ulcus sein kann, läßt sich nur sagen, daß sie im ganzen beim Kinde selten beobachtet wird z. B. beim Pylorospasmus, bei gewissen Formen von unstillbarem Erbrechen usw.

Der Übersicht halber sind die wichtigsten Momente und Zustände in einer Tafel zusammengestellt, die besonders im Kindesalter eine primäre Zirkulationsstörung in die betreffende Schleimhautstelle setzen können. Aus den durch Andauung entstandenen, hämorrhagischen Erosionen und Geschwüren kann es in seltenen Fällen, wohl aber erst im zweiten Dezennium, wie beim Erwachsenen durch das Hinzukommen

von spezifischen Ulcusmomenten zur Bildung vom typischen Ulcus chronicum simplex kommen. —




Figur 1. Schematische Darstellung der verschiedenen Entstehungsarten von Geschwüren des Gastro-Duodenaltractus im Kindesalter.

In vielen Arbeiten, welche Geschwürsbildungen im Kindesalter betreffen, finden sich ausführliche mikroskopische Beschreibungen mit und ohne Abbildungen. Es ist jedoch bis jetzt nicht möglich gewesen,

für die einzelnen Arten von Geschwürsbildungen besondere Befunde und Merkmale zu finden. Die pathologische Anatomie einer Ulceration ist gerade so wie die Pathogenese in Bau und Physiologie des Magens begründet: Dem Gebiete eines Gefäßes entsprechend nehmen die Geschwüre gewöhnlich eine runde bis ovale Form an; diese rundliche Form wird meist streng eingehalten und wird nur anders vorgefunden, wenn eine aus verschiedenen Geschwüren konstruierte Fläche entstanden ist, oder wenn die Magenwand in größerem Abschnitte in ihren Zirkulationsverhältnissen geschädigt worden ist. Dasselbe gilt für die Tiefe des Geschwüres; bald ist nur die Schleimhaut, bald sind alle Schichten der Wand angegriffen. Oft begegnet man der trichterförmigen Geschwürsbildung, wobei treppenartig eine Schicht nach der andern arrodiert ist. Bald ist die Geschwürsfläche mit einem dicken Schleimpfropf bedeckt, so daß man das Ulcus erst bei näherer Betrachtung erkennen kann. Bald sind Ränder und Geschwürsgrund blutig suffundiert; sie weisen manchmal Spuren von Blutpigment auf, die auf die längere Dauer des Geschwüres schließen lassen; manchmal sind sie eitrig belegt, während andere Male die ganze Geschwürsfläche völlig gereinigt ist. —

Helmholz hat in letzter Zeit besonders darauf aufmerksam gemacht, daß das Säuglingsgeschwür oft nur oberflächlich ist und nur bei besonderer Beachtung gesehen werden kann. Besonders schwer ist die Feststellung desselben bei einer postmortalen Färbung durch Galle.

Die Ränder sind meist scharf geschnitten. Von gewissen Autoren wird angegeben, daß dieselben bei Tuberkulose aufgeworfen, verdickt und unterminiert seien (Still u. a.). Besonders letzteres läßt auf eine Entstehung durch einen nekrotisch ulcerösen Prozeß in der Submucosa schließen. In Fällen von Blutungen wurden blutende arrodierte Gefäßstümpfe zum Teil am Rand, zum Teil am Geschwürsgrund vorgefunden: letzterer Befund wurde besonders oft bei Geschwüren nach Verbrennungen im Duodenum erhoben. Alle diese Befunde unterscheiden sich in nichts von denjenigen des Ulcus chronicum simplex beim Erwachsenen.

Es muß angenommen werden, daß die Heilungstendenz beim Kind und besonders beim Säugling eine sehr große ist. Oberflächliche Geschwüre werden ohne Hinterlassung von Depressionen oder Narben epithelisiert. Reaktive Bindegewebsbewucherung wird beobachtet, wenn man sich der Serosa nähert. In einigen Fällen sind durch Narben verheilte Geschwüre gefunden worden. Auch in Bezug auf Adherenzen usw. sind die Verhältnisse durchaus die gleichen wie beim Erwachsenen.

Zwischen dem akuten und dem chronischen Geschwür sind weder makroskopisch noch mikroskopisch durchgreifende Merkmale festzustellen. Daß in einigen Fällen in der Umgebung des Geschwürs eine Rundzellen-Infiltration vorgefunden wurde, konnte nicht als Unterscheidungsmerkmal aufgefaßt werden. Auch bei den tuberkulösen Geschwüren fehlte sie zum Teil, vielleicht ist eine solche auf die Einwirkung von sekundären Infektionen im Geschwür zurückzuführen.

## Erklärung zu den Tabellen.

Die Quellenangabe ist beim Autor angeführt. In einer Anzahl von Fällen mußte ich mich darauf beschränken, dieselben, in anderen Arbeiten zu lesen, ohne das Original einsehen zu können.

Bei der Größenangabe der Geschwüre, die hier von nebensächlicher Bedeutung ist, wurden drei Größen angenommen. Es wurden mit 1 bezeichnet die Geschwüre, welche die Größe von 0,5 cm im Durchmesser nicht übertrafen; mit 2 die Geschwüre bis zu 2,5 cm, und mit 3 diejenigen, welche größere Dimensionen als 2,5 cm hatten.

Bezüglich der Tiefe bezeichnet 1 Ulcera, die nur die Schleimhaut interessieren, 2 solche, die in die Submucosa bis zur Muscularis vordrangen; 3 betrifft die Geschwüre, welche die Serosa erreicht und zum Teil perforiert haben. Letzteres ist aus der Rubrik „Perforation" direkt zu ersehen.

Im Kapitel „Melaena neonatorum" war die genaue Zeitangabe des Todes in Stunden oder Tagen nicht immer mit Genauigkeit festzustellen.

Zur bessern Übersicht wurden die Fälle jeder Tafel noch einmal in einer Übersichtstabelle zusammengestellt.

## Ulcus und Melaena Neonatorum.

Seit etwa 200 Jahren findet man in der medizinischen Literatur Aufzeichnnngen und Beobachtungen über Fälle von Melaena neonatorum, der „maladie noire", oder „Apoplexia intestinalis", wie sie auch bezeichnet worden ist. Diese Erkrankung, welche glücklicherweise den Menschen ziemlich selten einige Stunden bis höchstens wenige Tage nach seiner Geburt befällt, hat von jeher die Ärzte lebhaft interessiert; es sind deshalb Kasuistik und Arbeiten, die dieses Thema behandeln, sehr umfangreich. Der Schleier, der die Melaena vera immer noch in ein geheimnisvolles Dunkel hüllt, ist nur so weit gelüftet worden, als man zur Erkenntnis gekommen ist, daß verschiedene Ursachen und pathologische Prozesse demselben zugrunde liegen.

Über das Wesen dieser Krankheit ist man durchaus auf Vermutungen und Hypothesen angewiesen; dieselben sind sehr zahlreich. Manche unter ihnen haben allerdings viel für sich, und man kann wohl annehmen, daß sie für gewisse Formen der Melaena das Richtige getroffen haben; stützen sie sich doch zum Teil auf experimentelle Erfahrungen an Tieren.

Die Geschichte der Melaena ist schon oft behandelt worden, so daß es sich hier erübrigt, auf dieselbe einzugehen. Beim Durchgehen derselben ist es interessant festzustellen, wie der Geist und die Ideen, welche jeweils die betreffende Zeitperiode beherrschten, sich in der Auffassung und den Hypothesen widerspiegeln.

Der durch die Geburt bedingte, in die Physiologie des Menschen tief einschneidende Zirkulationswechsel bildete natürlicherweise den Ausgangspunkt aller Spekulationen und Theorien. Die einen erblickten in diesen physiologischen Vorgängen Ursachen genug, um die Blutungen aus dem Magen und Darmkanal zu erklären (Hyperämie, physiologischer

Schleimhautkatarrh usw., (Schatz und Cziegler). Andere führten die Entstehung dieser doch immerhin seltenen Vorkommnisse auf pathologische Prozesse bei oder unmittelbar nach der Geburt zurück: z. B. von seiten der Mutter bei schwerer, verschleppter Geburt, durch anhaltende Kompression und Abschnürung des kindlichen Körpers usw., oder von seiten des Kindes durch das mangelhafte Einsetzen der Atmung oder durch asphyktische Zustände. Dann endlich von seiten des Pflegepersonals durch zu frühzeitige (Kibisch) oder zu spät (Porak) vorgenommene Abnabelung des Kindes u. dgl. m. Die durch die eben erwähnten Momente bedingten Stauungs- asphyktischen oder plethorischen Zustände sollten dann die unmittelbare Ursache zu den Blutungen abgeben. Dem gegenüber wurde mit Recht auf das seltene Vorkommen der Melaena vera verwiesen, während doch alle die erwähnten Zustände relativ häufig sind. Es wurde außerdem diese Krankheit in vielen Fällen bei kräftigen Kindern, die eine glatte Geburt durchmachten und sofort kräftig atmeten und schrien, beobachtet.

Eine besondere Rolle spielten in der Geschichte der Melaena die Geschwürsbildungen, die sich zuweilen dabei auf der Schleimhaut des unteren Oesophagus, des Magens und des Duodenum vorfinden. Billard, der als erster zwei Fälle von Ulcerationen bei Neugeborenen beschrieb, brachte dieselben nicht mit der Melaena in Zusammenhang. Er dachte sich vielmehr, diese Ulcera aus einer Folliculitis mit sekundärem geschwürigem Zerfall entstanden. Bohn führte ihre Entstehung auf Verstopfung der Ausführungsgänge der Magendrüsen mit darauffolgender Stauung und Entzündung zurück. —

Siebold erwähnte den ersten Fall eines perforierenden Magengeschwürs bei einem 2 Tage alten Kinde. 1836 berichtet dann v. d. Busch ebenfalls von einem perforierenden Ulcus an der großen Kurvatur mit Melaena. Das Vorkommen von Ulcerationen im Duodenum beobachteten zum ersten Male Hecker und Buhl bei einem Neugeborenen von 61 Stunden. In der darauffolgenden Zeit wurde den Geschwüren immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Am weitesten nach dieser Richtung ging Landau, der in seiner Arbeit zu folgender Schlußfolgerung kommt: „Fast alle unkomplizierten, sonst gesunde, neugeborene Kinder betreffende Fälle von Melaena beruhen auf materiellen Veränderungen der Magen-Darmschleimhaut, ulcus ventriculi sive duodeni rotundum, Ruptur einer Arterie oder Vene“. Er bringt sie in Zusammenhang mit Vorgängen in und bei der Geburt und führt sie auf Kreislaufstörungen zurück, indem ein Embolus aus einem unter der Kompressionsstelle der Nabelvene entstandenen Thrombus durch den Duct. art. Botalli in den großen Kreislauf gelange und durch den Tripus Halleri in den Gefäßbereich des Magens oder des Zwölffingerdarms gerate. Die wesentlichste Bedingung dazu sei eine Hemmung des ersten Atemzuges.

Kundrat, Eichhorst, Orth u. a. verwerfen oder zweifeln diese Landausche Theorie stark an. v. Franqué dachte sich, daß infolge von heftigen Atem- und Schreibewegungen in der Vena umbilicalis durch die starken Druckschwankungen Thromben entstünden, die

dann auf dem Wege einer retrograden Embolie in die Pfortader und deren Wurzelgebiete gelangen könnten.

Gräzer nimmt für gewisse Fälle eine fötale, Billard, Hecker und Buhl, Bohn, Spiegelberg u. a. eine intrauterine Entstehungsart an.

Pomorsky und v. Preuschen treten, gestützt auf eine Reihe interessanter Versuche*), für den Standpunkt ein, daß die echte Melaena neonatorum, welche unmittelbar an die Geburt sich anschließe, stets auf Geburtsverletzung (Blutungen) bestimmter Stellen des Zentralnervensystems zurückzuführen sei, indem reflektorisch, namentlich vom Vasomotorenzentrum aus, Blutungen auf der Magendarmschleimhaut entstünden. —

Dann kam die Zeit, wo ätiologisch alles auf die Tätigkeit von Mikroorganismen und deren Stoffwechselprodukte zurückgeführt wurde. Man fand im Blut an Melaena verstorbener Kinder zahlreiche Bakterienarten. Diese Krankheit wurde als Ausdruck toxisch infektiöser, septischer Prozesse aufgefaßt. 1896 beschrieb Gärtner sogar einen spezifischen Melaenabacillus. „Die Ergebnisse der bakteriologischen Untersuchungen", sagt v. Reuß, „sind ungemein mannigfaltig, es wurden so ziemlich alle pathogenen Mikroorganismen, die man bei der Sepsis findet, nicht bloß aus dem Blut isoliert, sondern auch in der Darmwand und in den inneren Organen der an Melaena verstorbenen Kinder nachgewiesen: Strepto,- Staphylo- und Pneumokokken, B. coli, B. pneumoniae, B. typhi, B. enteritidis, B. lactis aerogenes, B. pyocyaneus, B. haemorrhagicus und viele andere. (Dungern, Baginsky, Bar, Neumann, Finkelstein, Orlowsky, Tavel, Kilham und Merzealis, Miécholson, Röthler und andere). Auch Mischinfektionen wurden recht häufig beschrieben."

Eine weitere wichtige Rolle spielt die angeborene Syphilis. Finkelstein und Neumann sprechen von Sepsis bei syphilitischen Neugeborenen, welche Melaena hervorrufe. Meist handelt es sich dabei um die Syphilis haemorrhagica neonatorum (Mraceck, Berendt, Pavloff, Fischl u. a.).

In der neueren Zeit ist nicht viel Neues zu den alten Theorien, die man zum Teil wieder aufgenommen hat, hinzugefügt worden. Man hat den Stauungsvorgängen in den Magen- und Duodenalschleimhautgefäßen infolge von Abklemmung der abführenden Venen durch Muskelkontraktionen besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Benecke führt die primäre Zirkulationsstörung in der Magen-Darmwand nicht auf Hyperämie, sondern auf reflektorische ischämische Herde (Stigmata) zurück. In Zusammenhang damit werden vielleicht auch gerade beim Neugeborenen Störungen des Gleichgewichtes im Gebiete des Vagus und Sympathicus, im Sinne der von v. Bergmann und seinen Schülern aufgestellten und verfochtenen Theorien, in Erwägung zu ziehen sein.

---

*) Schiff und Epstein hatten schon im Tierexperiment durch Verletzung der Vierhügel Ulcera erzeugt.

Da bei anscheinend gesunden Neugeborenen Geschwüre auf der Gastroduodenalschleimhaut vorkommen, entsteht die Frage, ob diese Fälle überhaupt in irgendeiner Beziehung zur Melaena neonatorum stehen. Henoch sagt darüber: „Es steht fest, daß sich bei Neugeborenen kleinere Ulcera der Magenschleimhaut ziemlich oft finden, während Melaena im ganzen selten zur Beobachtung kommt, und daß gerade in Fällen, wo multiple Geschwüre bei der Sektion gefunden wurden, weder Blutbrechen noch blutige Stühle während des Lebens bestanden hatten . . . will man also für einzelne Fälle von Melaena Geschwüre im Magen oder Darmkanal gelten lassen, so gilt dies keineswegs für die Majorität."

Schukowski äußert sich folgendermaßen über diesen Punkt: „Das Vorhandensein von Ulcerationen oder gar multipler Geschwüre kann keineswegs zur Erklärung der Krankheitsursache führen, da Fälle bekannt sind, in denen bei deutlich vorhandenen Geschwüren keine Symptome für Melaena vorlagen . . . Was Ulcerationen und Geschwüre betrifft, so habe ich solche niemals angetroffen; da wo ich Geschwüre fand, handelte es sich nicht um Melaena." In ähnlichem Sinne äußerten sich Holt, Baisch u. a.

Wenn man sich demgegenüber die Ansichten von Landau, Heubner und anderen vergegenwärtigt, so sieht man, daß die Frage keineswegs geklärt ist. Milton fand unter 68 Sektionen von Neugeborenen 11 mal Geschwüre, davon 6 mal im Magen, 3 mal im Duodenum, 1 mal im Ileum und 1 mal im Rectum. Bei Melaena fand Demmelin in 33 Fällen 8 mal die Schleimhaut intakt, 8 mal Geschwüre im Magen (24%), 7 mal Ulcerationen im Duodenum (21%), und 10 mal Ecchymosen ohne Ulcera (31%). v. Preuschen fand 16 mal einzelne, 6 mal multiple Geschwüre. Dusser fand bei 24 Autopsien von Melaena 13 mal Geschwüre, und zwar 9 mal im Magen und 4 mal im Duodenum. Vassmer unter 22 Fällen der Literatur 12 mal Geschwüre, und zwar 3 mal im Oesophagus, 4 mal im Magen, 5 mal im Duodenum und 1 mal im Jleum. Schukowski berechnete aus der Literatur, daß sich Geschwüre in etwa 45% der Fälle von Melaena nachweisen ließen. Immerhin ist das Material noch zu klein, um ein klares Bild über das zahlenmäßige Vorkommen von Geschwüren bei der Melaena zu geben.

Nach alledem scheint eine Korrelation zwischen Ulcus und Melaena nur für einen Teil der Fälle zu bestehen. In Übereinstimmung mit Henoch, Schukowski u. a. und wie übrigens auch aus den Fällen von Säuglingsulcus bei der Atrophie hervorgeht, sind Blutungen aus den Geschwüren gar nicht so häufig. Gegen die unbedingte Zugehörigkeit von Ulcus zu Melaena spricht auch die Tatsache, daß die Blutungen nur innerhalb der ersten Tage vorkommen. Es kommt dann entweder zum Exitus oder zur raschen Heilung. Nach der ersten Woche gehören Melaenablutungen bereits zu den Ausnahmen. Hämorrhagien aus gewöhnlichen Ulcerationen würden doch in vielen Fällen erst später auftreten oder sich auf eine längere Zeitdauer ausdehnen. Es muß außerdem auffallen, daß von den 64 hier zusammengestellten

Fällen, die an Melaena starben und bei denen Geschwüre sich vorfanden, nur 2mal arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund angetroffen wurden, ein Befund, der ja bei Blutungen aus dem Curlingschen Verbrennungsgeschwüre z. B. oft erhoben wird (siehe dort).

Um also eine häufige und anhaltende Blutung aus den Geschwüren beim Neugeborenen zu erklären, muß ein besonderes spezifisches Melaenamoment angenommen werden. Da nun in der Mehrzahl der Fälle von Melaena bis jetzt keine Geschwüre zu finden waren, und da, wie für viele Fälle einwandfrei feststeht, die profuse Blutung aus der intakten Schleimhaut erfolgte, so wird man zu der Annahme gezwungen, daß dieses spezifische Melaenamoment in einer abnormen Durchlässigkeit der Gefäße und vielleicht zugleich in einer herabgesetzten Gerinnbarkeit des Blutes besteht.

Geringe und profuse Blutungen in den verschiedensten Organen sind ja für die ersten Lebenstage charakteristisch. Man spricht ja von einer hämorrhagischen Diathese der Neugeborenen (Haemorrhagic diseases of the New-born der englischen und amerikanischen Autoren). Dazu kommen noch Blutungen, wie sie bei den verschiedensten Infektionen (Sepsis, Syphilis usw.) beobachtet werden, in Betracht, von der eigentlichen Hämophilie gar nicht zu reden.

Auch bei der Melaena selbst kommen ja Blutungen zugleich in andern Schleimhäuten und Organen vor. Daß in dem Bereich der Pepsinsalzsäuresphäre aus solchen Blutungen in der Schleimhaut, selbst wenn sie punktförmig sind, auf dem Wege der hämorrhagischen Erosionen (Kundrat) in kürzesterZeit Geschwüre entstehen können, ist sicher und leicht verständlich,während es begreiflicherweise viel seltener in anderen Darmabschnitten dazu kommt. — Es werden von v. Reuß Fälle von Ringgeschwüren unmittelbar oberhalb der Cardia bei Henoch und Spiegelberg erwähnt.

In unserer Zusammenstellung finden sich von solchen Fällen ein Ulcus im unteren Oesophagus von Karl Meyer und ein Ulcus im Ileum zit. nach Vassmer. Ganz allgemein kann angenommen werden, daß die physiologische Blutfülle und Hyperämie der Magendarmschleimhaut beim Neugeborenen für die Blutungen prädisponierend wirkt.

Im gleichen Sinne können reflektorisch von Geburtstrauma ausgelöste ischämische Herde (Benecke) den günstigen Boden für ein Ulcus bilden. Immerhin ist es dann verwunderlich, daß dieser Mechanismus so selten ausgelöst wird.

In den 64 hier aus der Literatur zusammengestellten Fällen sind solche, die in einschlägigen Arbeiten ohne Angaben von Einzelheiten oder ohne genaue Quellenangabe figurieren, nicht inbegriffen. (Da zur Veröffentlichung oft wenig bekannte Zeitschriften benützt werden, gerade hier wie Eingangs erwähnt, muß angenommen werden, daß eine Anzahl von Fällen nicht berücksichtigt worden ist. Es gilt dies besonders für solche aus der auswärtigen Literatur.)

In Bezug auf die anatomische Beschaffenheit der Geschwürsbildungen

beim Neugeborenen kann man mit Heubner sagen, daß dieselben ganz den Charakter des runden Magengeschwüres beim Erwachsenen tragen.

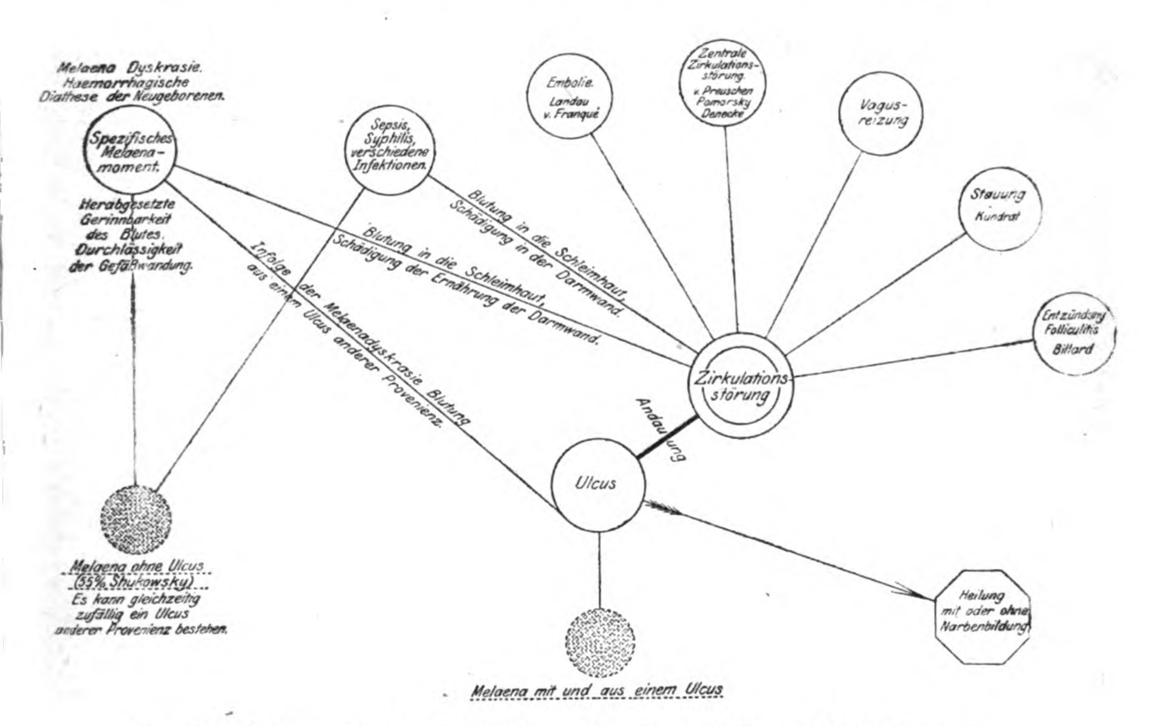
Die von Binz u. a. vertretene Ansicht, die Geschwüre seien selten tiefgreifend, widerspricht den aus der Zusammenstellung hervorgehenden Resultaten, indem es in 64 Fällen 13 mal (20 %) zur Perforation kam, und zwar bemerkenswerterweise öfters im Magen als im Duodenum. Es kam in keinem Falle zur Perforationsperitonitis, da die betreffenden Kinder sämtlich an dem starken Blutverlust oder an den Folgen der Chokwirkung vorher zugrunde gingen. Die Geschwürsbildung wird ohne Unterschied der Geschlechter ebenso im Magen wie im Duodenum beobachtet. Die Ulcera sind öfter solitär als multipel. Wie zu erwarten, läßt die Anordnung der Ulcera im Magen keinerlei Gesetzmäßigkeit erkennen. Da die Ulcusentstehung von dem Mechanismus der Magenentlehrung unabhänig ist, wird die Pylorusgegend nicht bevorzugt. Im Duodenum kommen die meisten Geschwüre in der Pars horizontalis vor. Als Vorstufe der Ulceration wurden in fünf Fällen hämorrhagische Erosionen unregelmäßig auf der Magenschleimhaut verteilt angetroffen.

In Bezug auf die klinischen Erscheinungeu sind die Angaben in der Literatur so spärlich, wenigstens in den Fällen von Geschwürsbildungen, daß sich nichts Besonderes daraus schließen läßt. Die verschiedenen Einzelheiten gehen aus den beigegebenen Tabellen ohne weiteres hervor.

In seinem Buche „Das Ulcus duodeni“ hat Moynihan die Ulcerationen auf der Schleimhaut des Duodenums der Neugeborenen und beim Säugling zusammen behandelt unter dem Titel „Melaena neonatorum und Duodenalgeschwür“. Ganz abgesehen davon, daß es kaum zulässig ist, Krankheiten von mehrere Monate alten Säuglingen und einem vierjährigen Knaben unter diesem Titel zu rubrizieren, sind die betreffenden Fälle ätiologisch voneinander verschieden (Atrophie, Ekzem usw.). Es ist interessant festzustellen, daß von den Neugeborenen kräftige, anscheinend gesunde Individuen von der Krankheit befallen werden, während wir in den Fällen von Säuglingsgeschwüren Kinder vor uns haben, die, wie Parrot zuerst betonte, nach mehr oder weniger langem Siechtum dem Marasmus, der Atrophie anheimgefallen sind. Es gibt aber möglicherweise Übergangsformen von der Neugeborenenperiode in das Säuglingsalter, bei denen es schwer sein dürfte, über den Beginn der Geschwürsbildung im klaren zu sein. Es handelt sich dabei um elende Kinder, die in den ersten Lebenstagen an Melaena litten oder erkrankten und sich anscheinend erholten. Wenn man dann nach einigen Wochen bei solchen atrophisch gewordenen Kindern Geschwüre vorfindet, so drängt sich die Frage auf, ob dieselben nicht von der Neugeborenenzeit als ungeheilte Melaena oder Neugeborenengeschwüre aufzufassen sind.

Besonders interessant wäre es festzustellen, wann die Ulcusbildung beginnt. Wie schon erwähnt, sind einige Autoren der Ansicht, daß dieselben intrauterinen Ursprungs sei, was durch den Befund von Blutpigment an den Rändern und am Geschwürsgrunde erhärtet werde.

Es kann sich dabei aber nur um Ausnahmen handeln. In den allermeisten Fällen setzt die Geschwürsbildung sicher mit erfolgter Geburt ein. Während für gewisse Entstehungsarten z. B. der infektiösen, gleichgültig ob sie den Weg durch die Nabelschnur oder enteral nimmt, eine gewisse Zeit, z. B. ein Tag, als vorbereitendes Stadium angenommen werden muß, scheint bei andern Fällen die Schädigung auf der Schleimhaut sofort einzusetzen. So traten in Fall Nr. 36 die Melaenaerscheinungen in der ersten Stunde auf. — Während allgemein angenommen wird, daß diese am zweiten Lebenstage zuerst auftreten, ergibt sich nach




**Figur II.** Schematische Darstellung der verschiedenen Entstehungsarten von Melaena Neonatorum.

unserer Zusammenstellung für die Fälle von Melaena neonatorum mit Geschwürsbildung, daß der Beginn am häufigsten am ersten Lebenstage einsetzte (siehe Tabelle S. 322). In diesem Zusammenhang kann man sich auch eine Vorstellung davon machen, wie schnell ein Ulcus auf der Gastroduodenalschleimhaut entstehen kann. Es sind offenbar unter Umständen nur Bruchteile von Stunden dazu nötig. Aus dem Tierexperiment war dies übrigens zu erwarten; so sah unter anderem Westphal bei seinen Versuchen, unter dem Einfluß pharmakologischer Vagusreizung Erosionen und Geschwüre am Kaninchenmagen zu erzeugen, solche unter seinen Augen im Zeitraum einer Stunde entstehen. —

**Zusammenfassung:** In der Neugeborenenperiode kommt es auf der Gastroduodenalschleimhaut zur Bildung von Geschwüren, die zum Teil unmittelbar mit der Geburt und dem damit verbundenen physiologischen Umschwung zusammenhängen. Zum andern Teil stehen diese Ulcera pathogenetisch mit den als Melaena neonatorum zusammengefaßten Krankheitsformen in enger Beziehung. Bei beiden Geschwürsarten kommt es zu Blutungen in den Magen-Darmkanal, immerhin viel häufiger in den Fällen, die der eigentlichen Melaena angehören.

| Fall Nr. | Zeitpunkt des Auftretens der Melaenasymptome Stunden | Gestorben Tage |
|---|---|---|
| 36 | 1 | 1 |
| 43 | 2 | 3 |
| 40 | 6 | 5 |
| 16 | einige Stunden | 1 |
| 24 | „ „ | 2 |
| 42 | 12 | 2 |
| | Tage | |
| 2 | 1 | 2 |
| 23 | 1 | 3 |
| 41 | 1 | 2 |
| 37 | 1 | 3 |
| 51 | 1 | 3 |
| 64 | 2 | 2 bis 3 |
| 32 | 2 | 2 |
| 52 | 2 | 4 |
| 59 | 2 | 6 |
| 61 | 2 | 9 |
| 25 | 2 bis 3 | 4 |
| 45 | 3 | 3 |
| 7 | 3 | 4 |
| 6 | 3 | 5 |
| 29 | 3 | 7 |
| 34 | 3 | 7 |
| 13 | 4 | 7 |
| 4 | 5 | 6 |
| 28 | 5 | 7 |

| | |
|---|---|
| Am 1. Tage starben 8 | Am 6. Tage starben 4 |
| „ 2. „ „ 15 | „ 7. „ „ 4 |
| „ 3. „ „ 11 | „ 9. „ „ 1 |
| „ 4. „ „ 7 | „ 11. „ „ 1 |
| „ 5. „ „ 4 | „ 15. „ „ 1 |

Die Melaenasymptome traten auf:

am 1. Tag in 11 Fällen
„ 2. „ „ 9 „
„ 3. „ „ 6 „
„ 4. „ „ 1 „
„ 5. „ „ 2 „

Übersichtstabelle (siehe Tafel I. S. 354 bis 359)
für die Fälle von Geschwürsbildungen bei **Melaena neonatorum.**

Zahl der Fälle im ganzen . 64
Davon bei Knaben . . . . . 12
„ „ Mädchen . . . . 16
Angabe unbekannt . . . . . 36

| Ulceration im Magen: 29 | in wieviel Fällen | Ulceration im Duodenum: 31 | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| (in 4 Fällen ohne Angabe) | | | |
| Bei Knaben | 6 | Bei Knaben | 6 |
| Bei Mädchen | 9 | Bei Mädchen | 6 |
| Ohne Angabe | 14 | Ohne Angabe | 19 |
| Vordere Wand | 4 | Vordere Wand | 1 |
| Hintere Wand | 2 | Hintere Wand | 6 |
| Cardiagegend | 6 | Pars horizontalis | 16 |
| Pylorusgegend | 8 | Papillengegend | 1 |
| Ohne bestimmte Angabe | 9 | Unterhalb der Papille | 2 |
| | | Ohne bestimmte Angabe | 11 |
| Geschwüre multipel | 10 | Geschwüre multipel | 7 |
| „ solitär | 14 | „ solitär | 21 |
| Ohne bestimmte Angabe | 8 | Ohne bestimmte Angabe | 3 |
| Geschwüre perforiert | 8 | Geschwüre perforiert | 5 |
| „ mit Adhärenzen | 1 | „ mit Adhärenzen | 2 |
| „ ohne „ | — | „ ohne „ | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | 2 | Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | — |
| Hämorrhagische Erosionen | 5 | Hämorrhagische Erosionen | — |

Klinische Erscheinungen.
Komplikationen.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Melaena | 14 | Melaena | 25 |
| Hämatemese | 13 | Hämatemese | 15 |
| Perforationsperitonitis | — | Perforationsperitonitis | — |
| Hämatemese allein | 4 | Hämatemese allein | 2 |

## Marantisches Säuglingsulcus.

Eine gesonderte Stellung bei den Geschwürsbildungen des Gastroduodenaltraktus im Kindesalter nehmen diejenigen ein, die im Säuglingsalter nach abgeschlossener Neugeborenen-Periode vorkommen.

Während man bis dahin die in dem genannten Alter vorkommenden, multiplen Geschwüre als hämorrhagische Erosionen (Vogel) oder als Folgen der Billardschen Gastritis folliculosa auffaßte (Cade), wies Parrot als erster auf das häufige Vorkommen von Ulcerationen im Duodenum bei Fällen von Atrophie hin. Finkelstein machte die gleiche Beobachtung, er hält das häufige Auftreten von Ulcus duodeni bei atrophischen Kindern für die Folge einer Resistenzverminderung des Darmepithels mit geringer Antipepsinbildung. W. Schmidt fand im ersten Lebensjahr unter 1109 Kindersektionen 20 Fälle von U. duodeni (1,8 Proz.); für das spätere Alter von 2 Jahren aufwärts fand er unter 2715 Sektionen 17 Fälle (0,6 Proz.). Im Alter von 2 bis 10 Jahren stellte er nur einen Fall, und von 11 bis 20 ebenfalls nur einen Fall von Ulcus duodeni fest. Er weist also damit zahlenmäßig nach, daß diese Geschwürsart im ersten Lebensjahr bedeutend häufiger ist als in jedem anderen Alter. Unter den 20 Kindern befanden sich 10 typische Atrophiker. Schmidt meint mit Recht, daß die Krankheit überall da beim Säugling vorkomme, wo eine starke Schädigung des allgemeinen Ernährungszustandes eingetreten ist. Die anderen 10 Kinder waren durch chronische Entzündung, Phlegmonen, Empyemen usw.

tatsächlich in ihrem allgemeinen Ernährungszustande sehr heruntergekommen. Ein Fall war anscheinend mit einer primären Nephritis parenchymatosa und ein anderer mit einer Meningitis kompliziert. Siebenmal trat der Tod nach profuser Blutung und dreimal nach eiteriger Perforationsperitonitis auf. Zweimal konnte die Diagnose intra vitam gestellt werden. Vierzehnmal verlief das Leiden vollkommen symptomlos. (Nach Morot verlaufen beim Erwachsenen 20 Proz. der Fälle ohne Symptome.) Schmidt erwähnt den interessanten Sektionsbefund einer auf überstandenem Ulcus hinweisenden Narbe bei einem fünf Wochen alten an einer Phlegmone verstorbenen Säugling. Von den 21 Fällen fielen 13 auf Mädchen und 8 auf Knaben. Holt nimmt einen Zusammenhang mit Gastritis an und spricht von einer Gastritis ulcerosa. Unter 390 Sektionen fand er in 6 Fällen Geschwüre, 3 derselben waren bei Kindern unter vier Monaten. Die Ulcerationen waren klein, multipel (10 bis 50) und nur oberflächlich. Die hintere Magenwand wird bevorzugt. In 5 dieser Fälle fanden sich andere pathologische Veränderungen des Magendarmkanals. Dreimal Darmgeschwüre und zweimal Soor des Oesophagus. In 2 Fällen wurde allgemeine Sepsis mit Pyocyaneus festgestellt. Rütimeyer fand unter 3000 Sektionsberichten aus dem Basler Pathologischen Institut einen Fall mit chronischer Ernährungsstörung und multiplen Ulcera oberhalb und unterhalb der Cardia. Aus dem Pathologischen Institut in Bern fanden sich unter ebenfalls 3000 Sektionen 5 Fälle von Duodenalgeschwüren, meist bei Neugeborenen oder ganz kleinen Kindern.

Helmholtz fand bei 16 Kindern, die mit der Diagnose Pädatrophie zur Sektion kamen 8 Fälle, die mit Ulcus duodeni kompliziert waren. In einer weiteren Arbeit veröffentlicht er wiederum 7 Fälle. Diese anscheinend keineswegs seltenen Geschwürsbildungen werden leicht übersehen, weil sie meist weder durch Abgang von Blut, noch durch peritonitische Erscheinungen, noch durch irgendwelche Symptome die Aufmerksamkeit auf sich lenken; und dann, weil die Entdeckung von den in Frage stehenden Substanzverlusten, wie Helmholz besonders betont, oft mit Schwierigkeiten verbunden sind. Er meint, daß die Ulcerationen nur dann gut gesehen werden hönnen, wenn sie der Sitz von Blutungen gewesen sind. Als Beispiel wird ein Fall angeführt, wo das gesuchte Ulcus wegen der dicken Schleimschicht und wegen der gleichen Farbe kaum von der normalen Schleimhaut unterschieden werden konnte. Manchmal kann auch die postmortal eingetretene Färbung mit Galle die Auffindung eines Geschwürs erschweren. Helmholz glaubt, daß auch bei Melaena neonatorum bei genauem Nachsehen in einem größeren Prozentsatz der Fälle Geschwürsflächen gefunden werden könnten. Um das Entdecken von Geschwüren zu erleichtern, gibt er eine besondere Methode an.

Nach Flesch machte Entz aus dem Budapester städtischen Kinderasyl ähnliche Erfahrungen. Flesch gibt die Fälle folgendermaßen wieder: „Unter den 364 Fällen, die im Jahre 1908 im Budapester königl. ungarischen staatl. Kinderasyl zur Sektion gekommen sind,

konnte er (Entz) in 11 Fällen, d. h. in 3 Proz. ein peptisches Geschwür nachweisen, und zwar zehnmal ein Duodenal- und einmal ein Magengeschwür. Sämtliche elf Säuglinge hatten das erste Jahr noch nicht erreicht, der jüngste war sechs Wochen, der älteste sechs Monate alt. In zwei Fällen handelte es sich um ein perforiertes Geschwür und war die Todesursache eine diffuse eiterige Peritonitis, in drei Fällen wieder um eine zum Tode führende Blutung. In der Mehrzahl der Fälle war das Geschwür mit einer Ernährungsstörung (Magendarmkatarrh) vergesellschaftet. Der Ort des Geschwüres entsprach in sämtlichen Fällen dem oberen Teil des Duodenums, einer Stelle knapp unterhalb des Pylorus oder nur einen halben Zentimeter tiefer, jedoch immer noch in einer beträchtlichen Entfernung oberhalb der Vaterschen Papille. Es läßt sich daher aus den Entzschen Sektionsergebnissen Ähnliches schließen wie aus denen von Helmholz, vor allem, daß das Duodenalgeschwür nicht zu den Seltenheiten gehört, ferner, daß es sich zumeist mit der Pädatrophie vergesellschaftet und man auch unfreiwillig an das Bestehen eines gewissen Zusammenhanges zwischen diesen pathologischen Zuständen zu denken hat." —

In einer weiteren Arbeit (Duodenal Ulcer in Infancy, Americ. Jour. of dis. of Children, vol. 6 Nr. 6 S. 381) stellt Holt 91 Fälle von Säuglingsulcera in der Literatur zusammen. (Ein großer Teil derselben konnte nicht in die Tabellen aufgenommen werden, da jegliche nähere Angaben über dieselben fehlen.) Er fügte dazu 4 neue eigene Fälle. Mit Ausnahme von 28 stammen alle diese Fälle aus dem Jahre 1908 bis 1913. Man kann daraus ersehen, daß, wenn das Säuglingsulcus früher ebenso bekannt gewesen wäre, es mit der Kasuistik anders bestellt wäre. Holt fand, daß 70 Proz. aller Säuglingsulcera auf das Alter zwischen sechs Wochen und fünf Monate fällt. — Dieses Verhältnis stimmt auch für das hier bearbeitete Material. — Als prädisponierend für die Entstehung des Säuglingsulcus nimmt Holt zwei Faktoren an: 1. Eine Herabsetzung der allgemeinen Vitalität (Marasmus), 2. eine vorhergegangene Ernährungsstörung. Das Material ist aber noch viel zu klein, um die Fällung eines abgeschlossenen Urteils in dieser Frage zu gestatten.

Als Lieblingslokalisation gibt er die hintere Wand der Pars horizontalis superior duodeni an. Er betont das völlige Fehlen von Rundzelleninfiltrationen und von anderen reaktiven Entzündungserscheinungen und wundert sich, daß trotz der allgemein angenommenen gemeinsamen Pathogenese mit dem Ulcus ventriculi nur in einem seiner Fälle das Vorkommen von Geschwüren in beiden Organen zugleich erwähnt ist. Klinisch fehlten in etwas mehr als einem Drittel der Fälle Symptome, die auf das Bestehen von Ulcera hinwiesen. Selbst eine eingetretene Peritonitis ist in diesem Alter bekanntlich schwer zu erkennen, da oft weder ein aufgetriebener Leib, noch Muskelspannung, noch Erbrechen, noch Fieber bestehen und nur Kollapserscheinungen auf die schwere Komplikation schließen lassen. Holt konnte einmal die Diagnose mit Hilfe der Heßschen Duodenalsonde stellen, indem das in das Duodenum

gelangte Ende mit Blut beschmiert war; er empfiehlt dieses Mittel für die Fälle, wo Verdacht auf U. duodeni besteht.

Unter den 18 Ulcera, die in den 6 sezierten Fällen der ersten Helmholzschen Arbeit vorkamen, befanden sich nur 2 mit ausgesprochener Rundzelleninfiltration, während nur das eine der beiden Geschwüre Reste von nekrotischem Gewebe aufwies. Alle anderen Ulcera zeigten makroskopisch und mikroskopisch das typische Bild eines peptischen Geschwürs. Der häufigste Sitz der Ulceration befand sich dicht unterhalb des Pylorus in der Pars horizontalis an dem oberen, hinteren Teil der Wand. Die beiden Ulcera, welche perforierten, befanden sich an dieser Stelle. Im übrigen aber findet man sie irgendwo zwischen dem Pylorus und der Vaterschen Papille. Collin sowie Perry und Shaw geben ebenfalls die Stelle einige wenige Millimeter unterhalb des Pylorus an der hinteren Wand als bevorzugt an, während Kuttner die vordere Wand der Pars horizontalis als Lieblingssitz der Ulcera bezeichnet. Die Geschwüre, die Helmholz in seiner zweiten Veröffentlichung beschreibt, charakterisieren sich als reine Substanzverluste. In keinem Falle war eine Rundzelleninfiltration oder irgend sonst ein Anhaltspunkt für einen infektiös-bacillären Ursprung der Geschwüre festzustellen. Pathologisch-anatomisch decke sich der Befund ganz mit demjenigen des Magengeschwürs beim Erwachsenen: Von dem ganz akuten Geschwür, bei welchem die Ulceration von einem künstlich gesetzten Defekt kaum unterschieden werden kann, zum chronischen Geschwür mit und ohne Bindegewebswucherung. — Besonders erwähnenswert ist der verschiedene Entwicklungsgang von Ulcerationen in einem und demselben Falle; während das eine ein offenes Geschwür blieb und zur Arrosion eines Gefäßes Anlaß gab, kamen einige Geschwürchen ganz in der Nähe davon zur Heilung. — Von den versprengten Resten der am Geschwürsgrund verbleibenden Drüsenschläuche geht eine lebhafte Epitelwucherung aus, welche die Neigung hat, die gesamte Geschwürsfläche zu epitelisieren. Dasselbe läßt sich von den am Rande des Geschwürs sich befindenden Epithelpartien sagen.

Helmholz erwähnt zugleich acht Fälle von Ulcus duodeni aus der Breslauer Klinik, die damals noch unveröffentlicht waren (Birk). Sie betreffen Kinder zwischen acht Wochen und zehn Monaten. Drei Fälle kamen bei Pylorusstenose vor, ein Fall bei Pylorospasmus, zwei traten als Komplikation einer allgemeinen Pneumokokkeninfektion auf, und zwei betrafen anscheinend durchaus gesunde Säuglinge (ähnlich wie im Falle Veit Nr. 50).

Ein besonderes Interesse verdient das Zusammentreffen von Ulcus duodeni und Pylorospasmus. Solche Fälle werden von Finny, v. Torday, Ibrahim, Freund, Stone und Birk (zit. Helmholz) erwähnt. Mit Freund und v. Torday nehmen auch Kuttner und Sochaczewski an, daß in gewissen Fällen Duodenalgeschwüre das klinische Bild des Pylorospasmus wiedergeben können; nur in der Art des weniger stürmisch erfolgenden Erbrechens erblickt Freund gewisse Unterschiede.

Der Pylorospasmus ist ein Symptomenkomplex, der, wie man von

der Pathologie des Erwachsenen weiß, am häufigsten durch pylorusnahe Ulcera ausgelöst wird. In sämtlichen obengenannten Fällen (mit Ausnahme vom Fall Ibrahim, über welchen Angaben fehlen) fanden sich ein oder mehrere Geschwüre im oberen Teil des Duodenum unmittelbar unterhalb des Pylorus, so daß die Annahme, der Pylorospasmus sei von dort ausgelöst worden, sehr nahe liegt. Daß in solchen Fällen, die sehr früh auftreten, der Gedanke an einen Zusammenhang mit der angenommenen Pylorusstenose sich aufdrängt, ist begreiflich. Es konnte jedoch bis jetzt in keinem Fall ein solcher Zusammenhang sicher dargetan werden. Auch wurde der Befund der typischen, starken Hypertrophie am Pylorus in diesen Ulcusfällen nicht erhoben. Außerdem muß es auffallen, daß bei Fällen von angeborenem Pylorospasmus oder Pylorusstenose, die zur Sektion kamen, wie es ja nicht allzu selten vorkommt, nicht Geschwüre oder Narben auf der Duodenalschleimhaut gefunden worden sind. Birk fragt sich mit Klebs, ob es sich beim Pylorospasmus nicht zugleich auch um einen Krampf in den zuführenden Gefäßen des betreffenden Darmabschnittes handeln könnte. Auf diese Weise ließe sich in gewissen Fällen die Entstehung eines Geschwüres der anämisierten Wand denken. Holt, der auch nicht an einen Zusammenhang zwischen angeborener Pylorusstenose und Ulcus duodeni glaubt, stellt den Satz auf, daß man in jedem Falle, wo die Erscheinungen eines Pylorospasmus erst nach dem dritten oder vierten Monate auftreten, an die Möglichkeit des Bestehens von Ulcus duodeni denken solle.

Die Zahl der veröffentlichten Fälle von Geschwürsbildung des Gastroduodenaltraktus im Säuglingsalter ist leider nicht groß genug um weitgehende Schlüsse nach irgendeiner Richtung zuzulassen. Als unverrückbare Tatsachen sind immerhin festzuhalten, daß die Geschwürsbildungen sowohl im Duodenum als auch im Magen vorkommen; bedeutend häufiger aber im Duodenum. Unter 60 hier zusammengestellten Fällen betreffen 43 das Duodenum, 12 den Magen und in 4 Fällen waren beide Organe befallen. Daß ferner die genannten Ulcerationen am häufigsten bei Kindern vorkommen, die an Atrophie leiden, daß sie aber auch bei sonstigen mit allgemeiner Schwäche verbundenen Zuständen beobachtet werden. In 28 Fällen lautete die Diagnose auf Atrophie, in den übrigen Fällen war dieselbe entweder nicht angegeben oder es war aus den Krankengeschichten ersichtlich, daß es sich dabei um in ihrem Kräftezustand heruntergekommene Kinder handelte. — An dieser Stelle sei erwähnt, daß es praktisch nicht immer durchführbar ist, die zu diesem Kapitel gehörigen Fälle von den Geschwürsbildungen nach Infektionen zu trennen. Gastroenteritis, Otitis purulenta und namentlich Bronchiopneumonie sind so häufige Begleiter der atrophischen Zustände des Säuglings, daß sich ein direkter oder indirekter Zusammenhang mit einer Geschwürsbildung nicht immer feststellen läßt.

Wie die meisten Autoren, insbesondere Helmholz, betont haben, und wie auch aus der Tabelle hervorgeht, machen die Geschwüre in

den meisten Fällen keinerlei Erscheinungen, und erst an den Komplikationen, Blutungen oder Perforationen wäre es möglich gewesen, die Diagnose zu stellen. Sie wurde auch tatsächlich in einigen Fällen gestellt (Flesch, Finny, Schmidt und in unserm Fall). Sobald aber das relativ häufige Vorkommen solcher Ulcerationen mehr bekannt sein wird, werden sich diesbezügliche Veröffentlichungen höchstwahrscheinlich häufen.

Es dürfte in Zukunft von Wert sein, in Fällen von vorgeschrittener Atrophie oder von marantischen Zuständen im Säuglingsalter nach okkultem Blut im Stuhl zu fahnden. Helmholz meint auf Grund von seinen mikroskopischen Untersuchungen, daß eine solche in den meisten Fällen positiv ausfallen dürfte. — Eine solche Untersuchung wird aber in allen den Fällen wertlos sein, bei welchen Manipulationen mit der Schlundsonde vorausgegangen sind; denn die tägliche Erfahrung bei Säuglingen lehrt, daß selbst bei der schonendsten Verwendung der Sonde kleinste Blutbeimengungen zum Mageninhalt gefunden werden können. —

Eine gewisse Heilungstendenz der Geschwüre und die Neigung zur Narbenbildung wurde schon oben erwähnt (Fall Schmidt); auch Helmholz konnte mehrere in Heilung begriffene Fälle beobachten. Nach Finkelstein wäre es auch denkbar, daß es einmal durch Ulcusnarben zur Bildung einer Duodenalstenose kommen könnte. Einen so gedeuteten Fall beschreibt Demme im Jahresbericht des Jennerschen Spitals 1881, XIX.

Zu einer besonderen Kategorie gehören die zwei nach Helmholz von Birk erwähnten Fälle, wo es zu Geschwürsbildungen bei anscheinend ganz gesunden Säuglingen kam. Ferner sind jene Fälle zu erwähnen, die mit Tuberkulose zusammenhängen.

Ein solcher Zusammenhang wäre in zweifacher Weise denkbar: 1. könnte die Tuberkulose durch den hochgradigen Kräfteverfall und Marasmus, den sie zur Folge hat, eine nicht spezifische Geschwürsbildung entstehen lassen, also ein marantisches Ulcus bei einem Tuberkulösen; 2. könnte ein sekundäres, auf hämatogenem Wege entstandenes, tuberkulöses Ulcus soweit zur Heilung kommen, daß es, nachdem es alle spezifisch tuberkulösen Charakteristica verloren hat, als gewöhnliches Säuglingsgeschwür weiterbestehen würde. Zu dieser Kategorie gehören möglicherweise einige aus der Literatur in die Tabelle aufgenommene Geschwüre, die bei tuberkulösen Individuen vorkamen und die gewisse Merkmale der Ulcera tbc. (siehe unten) besitzen (große, unregelmäßige Geschwürsflächen mit unterminierten Rändern,) während sonst keine spezifischen Merkmale (Tuberkel, Riesenzellen) vorhanden waren.

Während die Ulcerationen im Magen männliche und weibliche Säuglinge gleichmäßig befielen, sind dieselben im Duodenum bei Mädchen bedeutend seltner (9 gegen 23 bei Knaben). Von den 13 Geschwürsbildungen im Magen kamen 3 zur Perforation (23 Proz.). Und von den 40 Ulcera im Duodenum 11 (27 Proz.). Daß von den 14 zur Perforation

gelangten Geschwüre es nur in 2 Fällen zur Peritonitis kam, läßt sich damit erklären, daß die Geschwüre bei erschöpften Individuen in vielen Fällen agonal auftraten, so daß der in kürzester Zeit darauffolgende Tod die Entstehung einer Perforationsperitonitis verhinderte.

In beiden Organen findet man ebenso viele Fälle mit solitären als mit multiplen Ulcera.

In Bezug auf die Therapie kann das gleiche gesagt werden wie bei Melaena neonatorum. Jedoch dürften die Aussichten derselben, namentlich eines operativen Eingriffs, in Anbetracht der Grundkrankheit sehr gering sein.

Bezüglich der Pathogenese nehmen Helmholz mit Finkelstein ähnlich wie Parrot u. a. an, daß es sich bei der hier in Frage stehenden Geschwürsbildung um die Thrombose eines Schleimhautgefäßes mit anschließender Nekrose der Unterlage handelt. Es erscheint am natürlichsten, anzunehmen, daß es bei dem atrophischen, marantischen Säugling auf irgendeinem Wege zur Aufnahme von Toxinen oder Bakterien im Blute kommt. Durch die stark herabgesetzte Immunität gegen Infekte wäre dies leicht zu erklären, und es wäre also die Geschwürsbildung hier eine analoge wie bei den Infektionen und nach Verbrennungen.

Ich lasse im folgenden die Krankengeschichte eines neuen, einschlägigen Falles aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus in Charlottenburg folgen:

J. G., geboren 28. 6. 1916, gest. 18. 8. 1916.

Die Aufnahme erfolgte am 17. 8 1916.

Anamnese von der Mutter.

Mutter 31 Jahre, Vater 36, beide gesund. Der Patient, erstes Kind, zu Hause ausgetragen, mit 3500 g geboren. Ernährung künstlich von Anfang an, die Mutter hatte keine Nahrung. Zuerst $^1/_3$ Milch, $^2/_3$ Schleim und Kochzucker. Zuletzt halb Milch und halb Schleim und ein Teelöffel Milchzucker.

Im Alter von drei Wochen fing das Kind an zu speien; hat in der letzten Zeit oft sehr heftig gebrochen, nach und zwischen den Mahlzeiten. Trinkt gierig, nachher vernimmt man immer ein knurrendes Geräusch aus dem Magen, oft auch nur Aufstoßen. Das Kind bekommt den Mund voll und schluckt die Nahrung teilweise wieder hinunter. Stühle meist gut, gelb. Da der Kleine sehr unruhig wurde, bekam er von dem behandelnden Arzt am 13. und 14. 8. Chloralhydratklistiere ein- bis zweimal täglich. Danach war das Kind etwas benommen. In den letzten Tagen war es sehr elend geworden und hat stark abgenommen. Es wurde deshalb von dem behandelnden Arzt zur Aufnahme geschickt.

Status. 17. 8. 1916.

Stark abgemagertes, großes Kind. Sieht hochgradig anämisch, elend und leicht kollabiert aus. Haut sehr blaß, wachsbleich, kalt und trocken. Drüsen o. B. Kopf: Fontanelle tief eingesunken. Mund: Schleimhaut blaß. Nase, Augen, Ohren o. B. — Brust: Thorax auffallend stark gewölbt. Lungen: Atmung oberflächlich, keine sichere Dämpfung nachzuweisen, über die Qualität des Atemgeräusches läßt sich nichts Genaues sagen. Herztöne äußerst schwach, kaum zu hören, ebensogut rechts wie links. Herzdämpfung nicht mit Sicherheit festzustellen, so daß es nicht ausgeschlossen erscheint, daß hier eine Lageanomalie vorliegt. Leib stark aufgetrieben. Leber und Milz wegen des Meteorismus nicht zu palpieren. Sensorium klar, das Kind wimmert mit schwacher Stimme bei der Untersuchung.

### Verlauf.

Das Kind entleerte bei der Aufnahme reichliche Massen breiigen, dunkelbraunen Stuhl (soll früher gelb gewesen sein). Diese dunkle Farbe und Beschaffenheit hatten die folgenden Stühle auch. Frisches Blut war nicht zu sehen.

Diagnose: chronische Ernährungsstörung mit Darmblutungen. Ulcera duodeni.

Das Kind verfiel zusehends; trotz Campher erfolgte um 5 Uhr v. m. der Exitus.

### Sektionsprotokoll.

Diagnose: Chronische Ernährungsstörung mit Darmblutungen, Ulcus duodeni.

Die Leiche eines stark abgemagerten, kleinen Kindes von ca. 2000 bis 3000 gr. Gewicht. Hautfarbe auffallend blaß, nur der Rücken zeigt diffuse, bläuliche Verfärbung. Brust: Lungenränder berühren einander. Die Lungen sind mit Ausnahme kleinerer, paravertebraler Partien weich und lufthaltig. Diese paravertebralen Partien fühlen sich etwas härtlich an, sie sind von dunkelroter Farbe, Schwimmprobe positiv. Herz: Etwas größer als die Faust der Leiche, sehr schlaff, die rechte Seite zeigt keine Hypertrophie. Klappen und Ostien o. B. — Ductus Botalli, Septum ventric. geschlossen. Leib: Beim Eröffnen fällt einem gleich der Dickdarm durch seine dunkle Farbe auf, dieselbe scheint ausschließlich vom Inhalt herzurühren. In dem Dünndarm, der stark kollabiert ist, sind nur von außen vereinzelt liegende, dunkle Punkte zu sehen. Magen: Scheint ziemlich klein zu sein, die kleine Kurvatur ca. 5 cm, die große ca. 15 cm lang. Die letztere ist durch ziemlich straffe Ligamenta mit dem Colon verbunden. Ca. 1 cm unterhalb des Pylorus entdeckte man ein etwas ovales, ca. $^1/_2$ cm langes, 2 bis 3 cm breites Geschwür, aus dem Darminhalt hervorquillt. Die Geschwürränder sind sehr scharf, wie mit dem Locheisen geschlagen.

Beim Eröffnen des Darmes findet man reichliche Massen blutigen, dunklen, breiigen Inhalts im Dickdarm; im Dünndarm ähnliche blutige Massen, aber bedeutend weniger. Frisches Blut ist nicht zu sehen. Die Schleimhaut des Dick- und Dünndarmes ist anscheinend vollkommen intakt. Die Schleimhaut des oberen Duodenums stark diffus gerötet. Papille Vateri stecknadelkopfgroß. Dicht oberhalb derselben befinden sich zwei größere rundliche Schleimhautdefekte und außerdem noch das schon oben besprochene Loch, das direkt in die Bauchhöhle führt. Die beiden anderen Scheimhautdefekte liegen gegenüber dem Pankreas und sind von demselben durch verdickte, sulzige Gewebsmassen getrennt. Der untere Abschnitt vom Duodenum besitzt wieder eine allem Anschein nach normale Schleimhaut. Aus dem Magen quillt beim Pressen gelbe, milchige Flüssigkeit heraus, derselbe wird ungeöffnet für histologische Zwecke konserviert. Nieren: Klein, deutliche embryonale Lappung, auf dem Schnitt auffallend blasse, sonst o. B. Nebennieren, sehr groß, keine Blutungen. Milz sehr klein, etwas derb. —

Zusammenfassung: Es werden 51 Fälle von Geschwürsbildungen des Gastroduodenaltraktus aus der Literatur bei „atrophischen“ oder sonst marantischen Säuglingen zusammengestellt.

Die Geschwüre, die ebensooft multipel als solitär auftreten, betrafen 13mal den Magen und 40mal das Duodenum. In 2 Fällen waren sie in beiden Organen zugleich anzutreffen.

Die Ulcerationen, die im Duodenum bei Knaben viel häufiger sind, kamen in 14 Fällen zur Perforation.

Die Diagnose, die sich lediglich auf die Grundkrankheit und auf den Blutabgang aus dem Magendarmkanal stützt, wurde in einigen Fällen gestellt.

**Übersichtstabelle** (siehe Tafel II, S. 360 bis 365)
**für die Fälle von Geschwürsbildungen beim atrophischen Säugling.**

| | |
|---|---|
| Zahl der Fälle im ganzen | 60 |
| Davon bei Knaben | 30 |
| „ „ Mädchen | 17 |
| Angabe unbekannt | 13 |

**Ulceration im Magen: 16**

| | in wieviel Fällen |
|---|---|
| Bei Knaben | 8 |
| Bei Mädchen | 5 |
| Ohne Angabe | 3 |
| Vordere Wand | 1 |
| Hintere Wand | 3 |
| Cardiagegend | — |
| Pylorusgegend | 3 |
| Ohne bestimmte Angabe | 7 |
| Geschwüre multipel | 6 |
| „ solitär | 7 |
| Ohne bestimmte Angabe | 2 |
| Geschwüre perforiert | 5 |
| „ mit Adhärenzen | — |
| „ ohne „ | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | — |
| Hämorrhagische Erosionen | 5 |

**Ulceration im Duodenum: 48**

| | in wieviel Fällen |
|---|---|
| Bei Knaben | 26 |
| Bei Mädchen | 12 |
| Ohne Angabe | 10 |
| Vordere Wand | 3 |
| Hintere Wand | 13 |
| Pars horizontalis | 30 |
| Papillengegend | 4 |
| Unterhalb der Papille | — |
| Ohne bestimmte Angabe | 4 |
| Geschwüre multipel | 19 |
| „ solitär | 21 |
| Ohne bestimmte Angabe | — |
| Geschwüre perforiert | 11 |
| „ mit Adhärenzen | — |
| „ ohne „ | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | 2 |
| Hämorrhagische Erosionen | 1 |

Ulceration in beiden Organen: 4.

**Klinische Erscheinungen.**

**Komplikationen.**

**Magen**

| | in wieviel Fällen |
|---|---|
| Melaena | 1 |
| Hämatemese | 1 |
| Perforationsperitonitis | — |
| Ulcus als zufälliger Befund | 2 |

**Duodenum**

| | in wieviel Fällen |
|---|---|
| Melaena | 18 |
| Hämatemese | 3 |
| Perforationsperitonitis | 2 |
| Ulcus als zufälliger Befund | 4 |

**Eigentliche Symptome.**

**Magen**

| | in wieviel Fällen |
|---|---|
| Erbrechen | 9 |
| Durchfall | 7 |

**Duodenum**

| | in wieviel Fällen |
|---|---|
| Erbrechen | 11 |
| Durchfall | 16 |

Figur III. Verteilung der Fälle von Säuglingsgeschwür auf die verschiedenen Monate.

Die klinischen Erscheinungen lassen meist ganz im Stich.
Beschreibung eines neuen Falles aus dem Kaiserin Auguste Victoria-Haus in Charlottenburg.

## Ulcus nach Verbrennung.

Die Geschwürsbildungen der Schleimhaut im Gastroduodenalabschnitte nach Verbrennungen, die seit der Arbeit Curlings „Curlingsulcus" genannt werden und die vor ihm Dupuytren und James Long, Cooper, Erichsen Wilks u. a. beschrieben haben, sind schon so häufig Gegenstand von Veröffentlichungen geworden, daß jetzt wohl ihr ursächlicher Zusammenhang mit einer Verbrennung der Haut nicht mehr angezweifelt werden kann*). Sie sind auf der Schleimhaut des Duodenums bedeutend häufiger anzutreffen als im Magen. Besonderheiten dieser Geschwürsbildungen im Kindesalter gegenüber dem Erwachsenen bestehen nicht. Sie sind bei den Kindern und speziell bei kleinen Mädchen deswegen so häufig, weil dieselben in hohem Grade ausgedehnten Verbrennungen bei Hilfsarbeiten in der Haushaltung ausgesetzt sind. Die Mehrzahl dieser Ulcerationen ist in merkwürdig typischer Weise an der hinteren Wand des obersten Duodenalabschnittes lokalisiert; auch ihr Verlauf ist durchaus typisch. Perforationen und denselben vorausgehende ausgedehnte Adhärenzen sind dabei häufig. Es werden auch profuse, oft tödliche Blutungen durch Arrosion von größeren Gefäßen beobachtet. Die verschiedenen Autoren geben übereinstimmend an, daß die morphologischen Charaktere der Verbrennungsulceration dieselben sind, wie beim typischen Ulcus simplex: runde Form, scharfe Ränder, mehr Nekrose als Entzündung. Nach Perry und Shaw beträgt die Häufigkeit des Ulcus duodeni 0,4 Proz.; nach Verbrennungen beläuft sie sich auf 3,3 Proz. Holmes fand in 125 Fällen von Verbrennungen 16mal ein Geschwür im Duodenum und 2mal in anderen Darmteilen. Unter 149 Fällen fanden Perry und Shaw 5mal Geschwüre. Curling beschreibt 10 Fälle von Verbrennungen bei Kindern mit Ulcus duodeni.

Über den Entstehungsmodus dieser Ulcerationen bestehen verschiedene Theorien. Baumann vermutete den Sitz der Ulcerationen bei Verbrennungen in den Brunnerschen Drüsen (die Ulcera kommen aber auch im Magen vor). Brown-Séquard sprach von einer mutmaßlichen Sympathie zwischen diesen und der verbrannten Haut. Hunter glaubte, daß Ulcera auf die Ausscheidung reizender Substanzen durch die Galle zurückzuführen seien, er spritzte Hunden Toluylendiamin unter die Haut ein und erhielt hämorrhagische Erosionen und auch Ulcera bis zur Perforation. Gegen diese Annahme spricht wieder das Vorkommen von Geschwüren auf der Magenschleimhaut. Übrigens fand Fenwick, daß bei Hunden auch nach Unterbindung des Ductus choledochus die Injektion dieses Giftes von Geschwürsbildung im Duodenum begleitet

*) Der von Kuttner, von Hansemann und Simonds (siehe Referat Berliner klin. Wochenschr. 1908, S. 2009) vertretene Standpunkt, das Ulcus duodeni nach Verbrennungen sei eine Fabel, ist heute nicht mehr haltbar.

ist*). Gandy hat nach Moynihan überzeugend dargetan, daß, wie es mehrere Autoren in einzelnen Fällen beobachtet haben, aktive Hyperämie und hämorrhagische Erosionen die gewöhnlichen Vorläufer toxischer Schleimhautgeschwüre auch an anderen Stellen des Verdauungstraktus sind. —

Borland beschreibt einen Fall von Ekzema, bei welchem von der infizierten Hautfläche nach seiner Annahme Toxine in das Blut übergingen und reizend auf das Zentralnervensystem wirkten im Sinne der Produktion von Hyperchlorhydrie und Zerstörung von roten Blutkörperchen. Solche Geschwürsbildungen kommen auch nach Erfrierungen, Erysipel, Pemphigus und Septicämie vor. Die Annahme, daß das Verbrennungsulcus ein septisches Geschwür sei, wird anscheined auch dadurch bestätigt, daß Ulcera namentlich in solchen Fällen sich vorfinden, bei denen es zu septischen Prozessen in der verbrannten Haut gekommen ist. Es wird angenommen, daß das heutzutage seltene Vorkommen von Ulcerationen nach Verbrennungen damit zusammenhängt, daß die Verletzten unter weniger septischen Bedingungen behandelt werden. Das äußerst rasche Zustandekommen von derartigen Geschwüren wie z. B. in einem von Ponfick mitgeteilten Falle, wo eine Ulceration bereits 18 Stunden nach der Verbrennung entstanden war, muß allerdings etwas stutzig machen; denn nach dieser Zeit wird man kaum von Sepsis reden können; sehr wohl ist aber eine toxische Entstehung durch Resorption der bei der Verbrennung aus den zerstörten Körperzellen entstandenen Eiweißgifte denkbar. Nach Mayer (zit. Oppenheimer) gelangt das Duodenalgeschwür meist 7 bis 14 Tage nach der Verbrennung zur Entwicklung und wird mehr als doppelt so oft bei Weibern als bei Männern (24 : 10) gefunden. —

Unter den aus der Literatur zusammengestellsen 31 Fällen kamen 20 mal Ulcerationen im Duodenum vor. In einem Falle waren Geschwüre sowohl im Zwölffingerdarm als auch im Magen vorhanden. 11 mal waren die Ulcera multipel, 9 mal kam es zur Perforation, 11 mal wurde der Geschwürsgrund durch das Pankreas gebildet. In 9 Fällen wurde ein Gefäß arrodiert als Ursache einer größeren Blutung vorgefunden. 21 mal variierte die Größe des Ulcus zwischen 0,2 bis 2 cm im Durchmesser. In keinem Falle wurde eine Operation versucht; entweder waren die Symptome so foudroyant, daß die Zeit dazu nicht reichte, oder die Ausdehnung der Verbrennung gestattete es nicht. Daß unter den Verbrannten, resp. unter den Ulcusfällen sich nur drei Knaben befanden, ist wie oben erwähnt, damit zu erklären, daß sie weniger der Gefahr der Verbrühung oder Verbrennung ausgesetzt sind als die Mädchen.

---

*) Bei Individuen, die nach Wochen an den Folgen von Verbrennungen starben, wurden öfters Duodenalgefäße mit Thromben, die aus zerfallenen Blutkörperchen bestanden, gefunden. — Klebs und Willi fanden Blutgefäße der Duodenalschleimhaut mit Blutplättchenthromben verstopft.

## Übersichtstabelle (siehe Tafel III, S. 366 bis 369)
## für die Fälle von Geschwürsbildungen bei Verbrennungen.

| | |
|---|---|
| Zahl der Fälle im ganzen | 31 |
| Davon bei Knaben | 10 |
| „ „ Mädchen | 19 |
| Angabe unbekannt | 2 |

| Ulceration im Magen: 3. | in wieviel Fällen | Ulceration im Duodenum: 26. | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Bei Knaben | — | Bei Knaben | 9 |
| Bei Mädchen | 1 | Bei Mädchen | 16 |
| Ohne Angabe | 2 | Ohne Angabe | 1 |
| Vordere Wand | — | Vordere Wand | 1 |
| Hintere Wand | — | Hintere Wand | 9 |
| Cardiagegend | — | Pars horizontalis | 22 |
| Pylorusgegend | — | Papillengegend | 1 |
| Ohne bestimmte Angabe | 1 | Unterhalb der Papille | — |
| Geschwüre multipel | 2 | Ohne bestimmte Angabe | 4 |
| „ solitär | 1 | Geschwüre multipel | 11 |
| Ohne bestimmte Angabe | — | „ solitär | 13 |
| Geschwüre perforiert | — | Ohne bestimmte Angabe | 2 |
| „ mit Adhärenzen | — | Geschwüre perforiert | 9 |
| „ ohne „ | — | „ mit Adhärenzen | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | — | „ ohne „ | — |
| Hämorrhagische Erosionen | — | Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | 9 |
| | | Hämorrhagische Erosionen | — |

Ulceration in beiden Organen: 1.

### Klinische Erscheinungen.
### Komplikationen.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Melaena | 1 | Melaena | 9 |
| Hämatemese | 1 | Hämatemese | 6 |
| Perforationsperitonitis | — | Perforationsperitonitis | — |
| Ulcus als zufälliger Befund | — | Ulcus als zufälliger Befund | — |

### Eigentliche Symptome.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Erbrechen | 1 | Erbrechen | 7 |
| Durchfall | — | Durchfall | 1 |

## Das tuberkulöse Ulcus.

Im Gegensatz zu den untern Darmabschnitten, wo tuberkulöse Geschwüre oft angetroffen werden, findet man dieselben im Verlauf des Gastroduodenaltraktus bei Kindern viel seltener. Der Entstehungsmodus der Ulcerationen dieser zwei Abschnitte ist auch meist ein ganz anderer. Schon das Fehlen von Zwischengliedern im oberen Dünndarm in den Fällen, wo beide Geschwürsarten zugleich vorkommen, zeigt an, daß dieselben bei dem gleichen tuberkulösen Individuum auf verschiedenem Wege entstanden sind. — Immerhin scheinen die tuberkulösen Geschwüre des Magens und Duodenums im Kindesalter, und zwar besonders in den ersten Jahren, häufiger zu sein als später. Es heißt aber weit über das Ziel hinausschießen, wenn gewisse Autoren,

wie z. B. Watson-Cheyne, behaupten, daß alle Geschwüre des Gastroduodenaltraktus im Kindesalter tuberkulöser Natur seien. —

Für die Entstehung von tuberkulösen Geschwüren auf der Schleimhaut des Magens und des Zwölffingerdarms kann man mit Großmann vier Wege annehmen: Erstens von einem infektiösen Mageninhalt aus, z. B. durch verschluckte Sputa, wobei die Tuberkulose sich sekundär auf der Schleimhaut festsetzt. Beim Erwachsenen nimmt man an, daß der saure Magensaft die Überimpfung auf die Magenschleimhaut verhindert, indem er, wenn auch nicht vernichtend, so doch hemmend auf das Wachstum der Bacillen wirkt (Kaufmann). Dieser Autor sagt, daß nur abnorme Sekretionsverhältnisse eine tuberkulöse Infektion möglich machen. Es ist schon lange bekannt, daß beim Säugling im allgemeinen ein geringer Aciditätsgrad des Mageninhaltes vorliegt (Leo, Heubner, Escherich, Allaria, Davidsohn u. a.), und es könnte also damit ein häufigeres Vorkommen von tuberkulösen Geschwüren beim Säugling in dem genannten Abschnitt erklärt werden. Eine tuberkulöse Infektion wäre ferner auch durch den Genuß von tuberkelbacillenhaltiger Milch, gleichgültig, ob es sich um die humane oder um die bovine Form dieser Bacillen handelt, denkbar. — Die Ansichten über die Möglichkeit einer enteralen Infektion der Tuberkulose sind bekanntlich sehr geteilt. Während viele Autoren in dieser Hinsicht einen ganz ablehnenden Standpunkt einnehmen, fand Heller nach Schloßmann unter 140 Todesfällen, bei denen nicht die Tbc. sondern Diphtherie die Todesursache war, einmal primäre Magen- und einmal primäre Darmtuberkulose. „Für die Genese der Intestinalinfektion kommen nach Schloßmann drei Möglichkeiten in Betracht, erstens die Schleimhaut des Darmes erkrankt spezifisch an Tuberkulose und von diesem Primäraffekt im Darm aus erfolgt die Infektion der mesenterialen Drüsen, zweitens die Darmschleimhaut erkrankt, aber nicht spezifisch an Tuberkulose, sondern durch die Tätigkeit anderer Krankheitserreger und bietet nunmehr in ihrem krankhaft veränderten Zustand anderen Mikroorganismen und speziell auch den Erregern der Tbc. die Gelegenheit des Eintretens, drittens auch die gesunde Darmschleimhaut ist, und zwar besonders beim Kinde, für den Kochschen Bacillus durchgängig. — Die Durchlässigkeit des Darmes, und auch des normalen, für Mikroorganismen und speziell Tbc.-Bacillen dürfte heute, nachdem zahlreiche Forscher sich mit der Frage beschäftigt haben, wohl zweifellos als erwiesen anzusehen sein!“ — Die meisten modernen Forscher nehmen in dieser Hinsicht einen negativen Standpunkt ein. Finkelstein spricht sich darüber folgendermaßen aus: „Es scheint aber, daß die enterogenen Infektionen immer mehr an Bedeutung verlieren, je mehr das Alter sich der Säuglingsperiode nähert, in diesem selbst ist sie entschieden etwas Ungewöhnliches.“ Frobelius und Baginski, Heubner und zahlreiche andere haben vor dem 18. Monat keinen Fall gesehen.

Als zweiter Weg kommt der Blutweg in Betracht. Kaufmann sah hämatogen entstandene Tuberkel an der Magenwand, vor allem in

der Schleimhaut, und zwar selten, aber doch am häufigsten bei Kindern mit hochgradigster allgemeiner, chronischer Miliartuberkulose. — Drittens ein weiterer Weg ist der Lymphweg, und viertens kommt eine Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses von der Serosa aus in Frage.

Still zitiert 5 Fälle von tuberkulösen Geschwüren unter 226 Sektionen. Sie verliefen ohne klinische Erscheinungen. Einer von diesen Fällen war perforiert und hatte zu Adhärenzen geführt. Unter den von Moynihan zitierten 35 Fällen von tbc. Ulcera auf der Duodenalschleimhaut beziehen sich 2 auf Kinder. Lasnier führt an, daß nach Fenwick die tuberkulösen Ulcera keineswegs so selten sind, sie sollen sich durch käsige Massen und graue Granulationen auszeichnen; ihre Lieblingslokalisation sei die Pylorusgegend. Rilliet und Barthez fanden bei Kindern in 141 Fällen von Magen- und Darmtuberkulose 21mal den Magen betroffen. Es wurden 6mal Tuberkel in und um die Ulceration herum gefunden, in den andern war der Befund negativ. Er betont das Ausbleiben von Symptomen selbst bei weit vorgeschrittenen Ulcerationsbildungen: „So fanden wir z. B. bei Kindern, in deren Magen große Geschwüre vorhanden waren, bei denen die Schleimhaut des großen Blindsackes oder einer anderen Stelle des Magens erweicht oder verdünnt war, kein Symptom, das auf die Natur dieser Störung schließen ließ.“ Steiner sah nur 8mal Magentuberkulose. Nach Schmidt wurden in einem Fall Geschwüre im Duodenum beobachtet, ohne daß sich weitere Ulcerationen tuberkulöser Natur im Darm vorfanden. Ein anderer Fall kam bei Meningitis Tbc. vor. J. R. Großmann beobachtete unter 6000 Sektionen beim Ewachsenen in 6,31 Proz. der Fälle tuberkulöse Geschwüre. Er gibt einen Bericht über 28 Fälle: bei allen bestand zugleich Lungentuberkulose. Als makroskopisches Kardinalsymptom erwähnt er die Unterminierung der Ränder und die Konfluenz von verschiedenen Ulcera zu unregelmäßigen Geschwürsflächen. Nach Wiederhofer ist das tuberkulöse Magengeschwür im Kindesalter sehr selten, nicht häufiger als beim Erwachsenen. Unter 418 verstorbenen Kindern mit Tuberkulose wurden nur 2 Fälle mit tuberkulösem Magengeschwür gefunden; beide Fälle betrafen Mädchen im Alter von 9 und 12 Jahren mit vorgeschrittener chronischer Tuberkulose. Der eine Fall war kombiniert mit tuberkulösen Darmgeschwüren. Das zweite Kind ging unter den Erscheinungen von kontinuierlichem Erbrechen und allgemeinem Kräftezerfall zugrunde. Es bestand eine chronische, beide Lungen betreffende Tuberkulose mit Kavernenbildung. Der Magen war sackartig erweitert, in der Pylorusgegend fanden sich zwei schmale 2 cm lange, quer zur Magenachse verlaufende Ulcerationen mit infiltrierten Rändern und blutig eiteriger Grundfläche auf der Muscularis. Im unteren Ileum bestanden zahlreiche tuberkulöse Geschwüre. Holt fand unter 1109 Sektionen von tuberkulösen Kindern 5 Fälle mit tuberkulösem Magengeschwür. Vier dieser Kinder hatten das vierte Jahr noch nicht erreicht, dreimal gelang der Nachweis von Tuberkelbacillen in den Geschwüren. Holt betont das Fehlen irgendwelcher Symptome. Bei Steiner und Neureuter wurden unter 203 Obduk-

tionen 4 einschlägige Fälle zitiert. Bednard fand im Säuglingsalter unter 14 Fällen von Tuberkulose neunmal Darm- und einmal Magentuberkulose.

Von gewissen Ausnahmefällen abgesehen, wo gastritische Erscheinungen im Vordergrund stehen: Aufstoßen, Erbrechen von blutig gefärbtem Schleim, dürfte das tuberkulöse Magengeschwür im allgemeinen völlig latent verlaufen. In wenig Fällen soll es zur Hämatemesis kommen, wie im Fall Bignon, wo der Tod nach profusem Blutbrechen eintrat. Unter 30 Sektionen von Kindern von vier Monaten bis zwei Jahren fand Comby dreimal tuberkulöse Geschwüre des Magens. Dieser Autor glaubt, daß man nach aufmerksamem Suchen den tuberkulösen Magengeschwüren in der Kindheit nicht so selten begegnen würde.

Beim Durchgehen der Fälle von Geschwürsbildungen im Magen und Zwölffingerdarm bekommt man oft bei Berücksichtigung der besonderen Umstände in den einzelnen Fällen, speziell im Säuglingsalter, den Eindruck, daß vorliegende Geschwüre öfters tuberkulöser Natur sind. In anderen Fällen wurde dieser Eindruck zur Gewißheit infolge des lokalen Befundes, oder wenn man die zugleich bestehende weit vorgeschrittene allgemeine Tuberkulose in Betracht zog.

Schon Rilliet und Barthez erwähnen, daß bei den tuberkulösen Magengeschwüren ausgebildete Tuberkel in oder um das Ulcus herum ebensowenig mit Regelmäßigkeit angetroffen werden, wie bei den Ulcerationen der weiter unten liegenden Darmabschnitte. Zu weit gehender Vernarbung scheint es bei den tbc. Geschwüren des Gastroduodenaltraktus deswegen nicht zu kommen, weil das zugleich bestehende Leiden die Kinder in den meisten Fällen schnell dahinrafft.

Über die Morphologie und pathologische Anatomie der tuberkulösen Magengeschwüre sagt Dieulafoy, dieselben können die verschiedensten Formen annehmen, von Stecknadelkopfgröße bis 5 cm Durchmesser und mehr. Ihre Ränder sind unregelmäßig ausgefranst, man konstatiert oft am Grunde des Geschwürs und in seiner Umgebung tuberkulöse Granulationen. Die tuberkulösen Geschwüre des Magens sind geradezu immer sekundär. Sie verlaufen gewöhnlich latent und stellen Autopsieüberraschungen dar. Im Gegensatz zum Ulcus simplex ist die Perforation derselben selten. Unter den von Moynihan publizierten Fällen befinden sich auch tuberkulöse Ulcera im Duodenum, die kreisrund sind und wie ausgestanzt aussehen. Perforation sowie Adhärenzbildungen sind nicht selten. Kundrat sagt: „Tuberkulose findet sich im Pylorusanteil, und zwar auch meist schon als tuberkulöse Ulceration; ob sie von den an diesen Stellen vorfindlichen Follikel ausgeht, ist nicht sichergestellt.

Außerdem finden sich aber im Magen, und zwar meist an der hintern Wand näher dem Fundus, Substanzverluste, die auch tuberkulosen Ursprungs sind, aber wo der Prozeß in einer Arrosion der Magenwand von verkästen, erweichenden Lymphdrüsen außerhalb des Magens besteht. Manchmal findet man über ihnen die Schleimhaut siebförmig durchbrochen mit zugeschärften einschmelzenden Rändern an den Lücken."

Der mikroskopische Befund fällt, wie schon angedeutet, verschieden aus. Manchmal läßt sich kein Anhaltspunkt für Tbc. finden. In anderen Fällen weisen die unregelmäßigen Ränder, die schlaffen, graugelben Granulationen und der rauhe Geschwürsgrund auf einen Zusammenhang mit Tuberkulose hin. In den Stillschen Fällen waren die verdickten Ränder als besonders typisch aufgefallen. In einzelnen Fällen fanden sich Riesenzellen, zuweilen vereinzelte bis zahlreiche Tuberkelbacillen oder Tuberkel in der Umgebung der Geschwüre. Viermal reichte das Geschwür bis in die Submucosa, ohne die Muscularis zu berühren; einmal kam es zur Perforation. In einem Falle war die Stelle eines ausgeheilten Geschwürs durch eine Narbe gekennzeichnet; dort war der Magen mit der Leber adhärent. In vier Fällen lag eine Bauchfelltuberkulose vor und dreimal konnten subserös unterhalb der Geschwüre und von diesen durch anscheinend gesunde Muscularis getrennt, einzelne Tuberkel und einmal eine verkäste Plaque festgestellt werden. Wegen der intakten Muskelhaut glaubt Still nicht, daß eine Ausbreitung vom Peritoneum aus für diese Fälle in Betracht komme. Die Möglichkeit einer solchen Ulcusentstehung nimmt er aber für andere Fälle unbedingt an. —

Unter den 21 Fällen von Rilliet und Barthez befanden sich 14 bei Knaben. Still meint, ein Zusammenhang lasse sich in dem Sinne konstruieren, als die tuberkulöse Peritonitis, die ja oft in Fällen von Gastroduodenalgeschwüren angetroffen wird, wie statistisch feststeht, bei Knaben viel häufiger ist. Er glaubt ferner, daß eine Infektion von innen durch verschlucktes tuberkulöses Material z. B. durch Sputum besonders infolge der durch die Peritonitis hervorgerufenen Adhäsionen, die die Bewegung des Magens verhindern, durchaus möglich sei. Unter keinen Umständen aber will er das tuberkulöse Geschwür als die Eintrittspforte der Tuberkulose in den Körper betrachtet wissen.

Die enterale tuberkulöse Infektion eines bereits bestehenden typischen marantischen Ulcus erscheint durchaus möglich. — Auf der anderen Seite kann man annehmen, daß aus einem tuberkulösen Geschwür, das wegen der glücklichen Bekämpfung der Tuberkulose durch den sich langsam stärkenden Organismus zur Heilung gekommen wäre, aus bestimmten Gründen, die der Ätiologie des Ulcus simplex angehören (Erblichkeit, Hyperacidität, vegetative Neurose usw.) in seltenen Fällen ein typisches Ulcus chronicum simplex entstehen kann. Ein derartiger Entstehungsmodus liegt vielleicht in gewissen Fällen von Ulcus simplex mit großen unregelmäßigen Rändern und geringer Tendenz zur Perforation vor.

Nach dem oben Gesagten und auf Grund von den z. T. spärlichen Angaben der in der Tabelle zusammengestellten Fälle ist die tuberkulöse Geschwürsbildung des kindlichen Gastroduodenaltraktus als sekundären Ursprungs aufzufassen, entstanden hämatogen, auf dem Lymphwege, per Continuitatem von der Serosa aus oder auch durch infektiöses Material von der Schleimhaut aus. Sie ist charakterisiert durch 1. die unregelmaßige Form der oft großen Schleimhautdefekte, die in gewissen

Fällen eine Konfluenz aus verschiedenen kleinen Geschwüren und eine senkrecht zur Achse des Verdauungskanals verlaufende Geschwürsfläche erkennen läßt, 2. infiltrierte, oft unterminierte Ränder, 3. graue mißfarbene Granulationen als Geschwürsfläche zuweilen blutig eiterig, zuweilen mit bröckligen, käsigen Massen belegt, 4. in einigen Fällen typische Tuberkel auf dem Geschwürsgrund, an den Rändern oder in der Umgebung der Ulceration 5. andere floride, tuberkulöse Lokalisationen.

Von den 21 zusammengestellten Fällen betreffen 12 Knaben. 14mal sind Ulcera im Magen und 5mal im Duodenum angegeben. Sie sind ebensooft multipel als solitär. Einmal kam es zur Perforation, 5mal bestand eine Bauchfelltuberkulose. Die klinischen Symptome sind meist negativ; Hämatemese und Melaena sind selten. — Die Geschwüre scheinen die erste Kindheit zu bevorzugen. Die Gründe dafür kann man in dem bösartigen Charakter der Säuglingstuberkulose, in dem oft in diesem Alter darniederliegenden allgemeinen Ernährungszustand, in der geringen Acidität des Magensaftes sowie in der künstlichen Ernährung suchen. Nach Rilliet und Barthez kamen unter 21 Fällen die Geschwüre 15mal, und nach der hier vorliegenden Zusammenstellung von ebenfalls 21 Fällen 13mal vor dem 6. Lebensjahr zur Beobachtung. (Siehe Tabelle.)

Übersichtstabelle (Siehe Tafel IV, S. 370 bis 373).
für die Fälle von Geschwürsbildungen bei **Tuberkulose.**

| | |
|---|---|
| Zahl der Fälle im ganzen | 21 |
| Davon bei Knaben | 12 |
| „ „ Mädchen | 6 |
| Angabe unbekannt | 3 |

| Ulceration im Magen: 15. | in wieviel Fällen | Ulceration im Duodenum: 5. | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Bei Knaben | 8 | Bei Knaben | 4 |
| Bei Mädchen | 4 | Bei Mädchen | 1 |
| Ohne Angabe | 3 | Ohne Angabe | — |
| Vordere Wand | 3 | Vordere Wand | — |
| Hintere Wand | 5 | Hintere Wand | — |
| Cardiagegend | 4 | Pars horizontalis | 4 |
| Pylorusgegend | 6 | Papillengegend | — |
| Ohne bestimmte Angabe | 3 | Unterhalb der Papille | 1 |
| Geschwüre multipel | 7 | Ohne bestimmte Angabe | 1 |
| „ solitär | 7 | Geschwüre multipel | 2 |
| Ohne bestimmte Angabe | 21 | „ solitär | 3 |
| Geschwüre perforiert | 1 | Ohne bestimmte Angabe | — |
| „ mit Adhärenzen | 3 | Geschwüre perforiert | — |
| „ ohne „ | — | — mit Adhärenzen | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | 1 | — ohne „ | — |
| Hämorrhagische Erosionen | 1 | Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | — |
| | | Hämorrhagische Erosionen | — |

Ulceration in beiden Organen: —.

Klinische Erscheinungen.

Gleichzeitiges Bestehen von Tbc. peritonitis: 5.

Komplikationen.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Melaena | 1 | Melaena | 1 |
| Hämatemese | 2 | Hämatemese | — |
| Perforationsperitonitis | 1 | Perforationsperitonitis | — |
| Ulcus als zufälliger Befund | 3 | Ulcus als zufälliger Befund | — |

Eigentliche Symptome.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Erbrechen | 3 | Erbrechen | — |
| Durchfall | 1 | Durchfall | 1 |

## Ulcus syphiliticum.

Ein relativ großer Prozentsatz von Melaena ist auf kongenitale Lues zurückzuführen, und zahlreiche Autoren haben auf diesen Zusammenhang hingewiesen. Daß es auch gelegentlich dabei zu Ulcusbildung kommen kann, ist selbstverständlich. Lesage meint, daß 90 Proz. der Fälle von Melaena, welche fieberlos verlaufen, auf Syphilis zurückzuführen seien. Lop hält ebenfalls die Rolle der Syphilis bei Melaena für sehr wichtig. Außer seinem ersten Fall 1893 führt Lesage einen weiteren durch spezifische Behandlung geheilten einschlägigen Fall an. Nach Esser, der ebenfalls einen Fall von Melaena bei kongenitaler Lues mitteilt, unterscheidet Mraczeck zwei Formen der meist den Dünndarm befallenden angeborenen Darmlues: die erste mit Lokalisation auf den Peyerschen Plaques mit Neigung zu diffuser Infiltration; die andere als regellose zerstreute Knötchenbildung, deren Ausgangspunkt in den erkrankten Gefäßen zu suchen ist. Laut Mraczeck gehen Darmgeschwüre und Darmblutungen aus den syphilitischen Gefäßerkrankungen bei den Neugeborenen hervor. Vor allen Dingen sei die Tunica media der Gefäße betroffen. Finkelstein und Neumann sprechen nach Schukowski von Sepsis bei Neugeborenen, welche Melaena hervorrufe. Meist handelt es sich um die Syphilis haemorrhagica neonatorum (Mraczeck, Behrend u. a.). Dieulafoy betont, daß das Vorkommen des Ulcus ventriculi keineswegs zu den großen Seltenheiten gehöre, er zählt eine ganze Reihe von einschlägigen Fällen auf und zitiert speziell den Fall Birch-Hirschfeld, wo beim Neugeborenen mit Hautsyphiliden und Leber- und Lungengumata eine typische Plaque in der Pylorusgegend vorkam. Chiari hat systematisch den Magen von 243 Syphilitischen untersucht, es handelt sich in 145 Fällen um Heredolues und in 98 um erworbene Syphilis. Er fand sehr oft luetische Läsionen im Magen: Ekchymosen, hämorrhagische Erosionen, Ulcusnarben und Ulcera in voller Entwickelung begriffen. Er meint: „Chez le nourrisson la syphilis brûle les Etappes, toutes les périodes se trouvent souvent confondues“ (Andral, Fournier u. a.). Nach Kaufmann können sich gumöse Infiltrate in der Submucosa entwickeln, welche in die Schleimhaut oder auch in die Muscularis bis

zur Serosa eindringen. Durch ulcerösen Verfall kommt es zu Ulcusbildungen, welche flach sind und einen speckigen Grund haben.

## Sekundäre Geschwürsbildungen nach Infektionen.

Die Geschwürsbildung auf der Schleimhaut des Gastroduodenaltraktus nach Infektionen stellt den eigentlichen Typus des akuten, sekundären Ulcus dieses Abschnittes dar. Warum es gerade hier zu einer Lokalisation im Verlauf von allgemeinen Infektionen kommt, läßt sich bis jetzt nicht einwandfrei feststellen. Einige Autoren nehmen an, daß die Magen- und Duodenalschleimhaut der Sitz der Ausscheidung von Toxinen ist, andere beschuldigen die anatomisch-vaskulären Verhältnisse der Magendarmwand. Besonders interessant ist der enge Zusammenhang zwischen gewissen Infektionen und den Geschwürsbildungen, wie es z. B. für die Appendicitis schon lange bekannt ist. Wenn einmal die lokale Nekrose, sei es auf dem Weg einer toxisch nekrotisierenden Giftwirkung, oder einer Thrombose in der Schleimhaut entstanden ist, folgt die Ulcusbildung immer auf dem gleichen Wege durch Andauung, und es wird wohl Ausdehnung, Form und Tiefe des entstandenen Defektes den Dimensionen der Nekrose entsprechen. Andere Autoren (Borland) nehmen einen indirekten Entstehungsmodus an, in dem die in das Blut aufgenommenen Toxine reizend auf das Zentralnervensystem wirken (Vasomotorenzentrum), von wo aus reflektorisch analog der Annahme von Pomorsky, v. Preuschen u. a. es zur Ulcusbildung auf die Magen-Zwölffingerdarmschleimhaut kommt. — Letulle konnte experimentell durch Einspritzung von Staphylokokken in das Peritoneum des Meerschweinchens Geschwüre hervorrufen. Enriquez und Halione konnten das Gleiche erreichen durch Einspritzungen von Diphtherie-Toxinen unter die Bauchhaut von Meerschweinchen. Besançon und Griffon erhielten die gleichen Resultate mit Einspritzung von Pneumokokkenkulturen in die Bauchhöhle des Meerschweinchens. Ähnliche Geschwürsbildungen sind bei den verschiedensten Infektionen schon hervorgerufen und beschrieben worden.

Nachdem die Ulcera tuberculosa und luetica ihrer besondern Verhältnisse wegen getrennt besprochen worden sind, bleibt hier kurz noch auf die Geschwürsbildung nach anderen Infektionen einzugehen. Genau genommen gehören das marantische Säuglingsulcus, sowie die Geschwürsbildung nach Verbrennung und nach Operationen ebenfalls hierher.

Von Geschwürsbildungen im Verlauf der Appendicitis acuta konnten 8 Fälle im Kindesalter aus der Literatur gesammelt werden. Dieulafoy hat besonders auf diese gefährliche Komplikation, welche er nach der Haematemese „vomito negro appendiculaire" genannt hat, aufmerksam gemacht. Sie ist nach seiner Erfahrung von übelster Prognose. Auf den gleichen Zusammenhang hat in neuerer Zeit bekanntlich Rössle hingewiesen (zweite Krankheit).

Eine besondere Form toxischer Ulcerationen ist die von Dieulafoy beschriebene Exulceratio simplex vom Magen, eine akute, oft foudroyante Schleimhautläsionen hervorrufende Toxiinfektion. In diesen Fällen war

die Schleimhaut oberflächlich bis höchstens zur Muscularis mucosae kreisförmig in der Ausdehnung von 0,5 bis 2 cm ulceriert. Sie kann überall im Magen vorkommen. Oft werden dabei Gefäße arrodiert, so daß es zu schweren Blutungen kommt. Veränderungen im Magenchemismus werden dabei nicht konstatiert, es besteht oft hohes Fieber und es werden besonders junge Individuen davon betroffen. —

Die in der Tabelle angeführten 26 Fälle zeigen, welche verschiedene Infektionen diesen Geschwürsbildungen zugrunde liegen können. Die Pneumokokkenulceration, welche beim Erwachsenen die häufigste sein soll, ist in derselben nur mit zwei Fällen vertreten (Fenwick & Leith). Die andern Fälle betreffen Geschwüre nach: Masern 2 mal, Scharlach 1 mal, Noma 1 mal, Varizellen 1 mal, Polyartritis acuta 1 mal, Osteomyelitis und ähnliche infektiöse Prozesse 2 mal, Pemphigus 2 mal. — Auffallend ist dabei, wie oft die Geschwürsbildungen multipel auftraten. Bei einem Fall von Ulceration nach Pneumonie bestand zugleich Pericarditis und Pneumothorax. Es wurde im Blute Staphylococcus pyogenes aureus in Reinkultur gefunden.

Die klinischen und anatomischen Einzelheiten, soweit sie angegeben sind, gehen ohne weiteres aus den Tabellen hervor. — Nachdem man für Ulcera bei Infektionen und nach Verbrennungen den gleichen Entstehungsmechanismus annimmt, muß es sehr auffallen, daß im ersten Falle viel mehr Geschwüre im Magen und im zweiten viel mehr im Duodenum angetroffen werden.

Übersichtstabelle (Siehe Tafel V, S. 374 bis 377).

für die Fälle von Geschwürsbildungen nach **Infektionen**.

| | |
|---|---|
| Zahl der Fälle im ganzen | 26 |
| Davon bei Knaben | 13 |
| Davon bei Mädchen | 10 |
| Angabe unbekannt | 3 |

| Ulceration im Magen: 21. | in wieviel Fällen |
|---|---|
| Bei Knaben | 11 |
| Bei Mädchen | 8 |
| Ohne Angabe | 3 |
| Vordere Wand | 4 |
| Hintere Wand | 5 |
| Cardiagegend | 4 |
| Pylorusgegend | 6 |
| Ohne bestimmte Angabe | 9 |
| Geschwüre multipel | 9 |
| „ solitär | 9 |
| Ohne bestimmte Angabe | 4 |
| Geschwüre perforiert | 6 |
| „ mit Adhärenzen | 4 |
| „ ohne „ | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | 3 |
| Hämorrhagische Erosionen | 4 |

| Ulceration im Duodenum: 5. | in wieviel Fällen |
|---|---|
| Bei Knaben | 1 |
| Bei Mädchen | 4 |
| Ohne Angabe | — |
| Vordere Wand | — |
| Hintere Wand | 1 |
| Pars horizontalis | 3 |
| Papillengegend | — |
| Unterhalb der Papille | — |
| Ohne bestimmte Angabe | 1 |
| Geschwüre multipel | 3 |
| „ solitär | 2 |
| Ohne bestimmte Angabe | — |
| Geschwür perforiert | 1 |
| „ mit Adhärenzen | — |
| „ ohne „ | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | 1 |
| Hämorrhagische Erosionen | — |

Ulceration in beiden Organen: 2.

Klinische Erscheinungen (soweit dieselben erwähnt sind).

Komplikationen.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Melaena | 5 | Melaena | 1 |
| Hämatemese | 7 | Hämatemese | 2 |
| Perforationsperitonitis | — | Perforationsperitonitis | — |
| Ulcus als zufälliger Befund | — | Ulcus als zufälliger Befund | — |

Eigentliche Symptome.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Erbrechen | 7 | Erbrechen | — |
| Durchfall | 4 | Durchfall | — |
| Verstopfung | — | Verstopfung | — |
| Hyperchlorhydrie | — | Hyperchlorhydrie | — |

## Ulcus uraemicum.

Der erste beschriebene Fall von Ulcus bei Urämie im Kindesalter stammt von Immerwohl. Er betrifft ein 5 jähriges Mädchen mit Urämie nach Malaria. Treitz beschuldigt bei der Geschwürsbildung den flüssigen, reichlich kohlensaures Ammoniak enthaltenden Darminhalt. —

Die modernen Autoren beschuldigen Bakterientoxine und Autotoxine. Nach Lecointe ist die Darmschleimhaut ein Haupteliminationsorgan der toxischen Substanzen und daher komme es zur Geschwürsbildung (im Falle Immerwohl spielt eine Leberinsuffizienz bei Malaria eine Rolle). Gandy sieht das Ulcus als Ergebnis einer hämorrhagischen Nekrose, durch Urämie bedingt, an. Zuerst komme es zu einer Infarktbildung, dann zu einem Schorf, dann Erosion und schließlich zu einem Ulcus. Eine Schorfbildung durch Bakterientoxine nimmt auch Letulle an.

Abgesehen von den zwei hierhergehörigen Fällen unsrer Tabelle wäre noch ein dritter zu erwähnen, bei welchem es nicht möglich ist zu unterscheiden, ob das Geschwür als Verbrennungsgeschwür oder als urämisches Geschwür aufzufassen ist (Fall Nr. 2 von Perry und Shaw).

## Ulcera bei entzündlichen — und Stauungszuständen der Schleimhaut.

Daß entzündliche Prozesse der Schleimhaut zu Geschwürsbildung führen können, erscheint theoretisch recht plausibel. Diese Entstehungsart wurde früher häufig angenommen*) (Billard, Bohn, Bouveret u. a.). Analog den Geschwürsbildungen im Darm verlegte man den Sitz dieser Ulcera in die adenoiden Elemente der Schleimhaut. So stellte Billard die Gastritis folliculosa als häufige Vorstufe von Ulcerationen auf. Bohn dachte sich die Geschwüre aus Drüsen entstanden, deren Ausführungsgang aus irgendeinem Grunde verstopft worden ist, so daß es innerhalb derselben zu Stauung und Entzündung kam. — Seitdem man Ulcera häufig einer genauen mikroskopischen Untersuchung unterworfen hat, sind diese Theorien in den Hintergrund getreten.

*) Holt gastritis ulcerosa.

Stauungszustände und lokale Hyperämie der Schleimhaut sind ebenfalls oft mit der Geschwürsbildung in Zusammenhang gebracht worden (Silbermann, Bouveret, Pauchet, Shukowsky, Schatz und Cziegler u. v. a.). Beim Neugeborenen und nach Verbrennungen begegnet man tatsächlich Geschwüren auf gestauter und hyperämisierter Schleimhaut; und es scheint da mehr als ein bloßer Zufall vorzuliegen.

Als Beispiele für eine direkte traumatische Geschwürsbildung auf der Gastroduodenalschleimhaut im Kindesalter finden sich in der Literatur die folgenden Fälle erwähnt: Fall Rilliet und Barthez und med. London Gaz., wo ein Knabe nach Verschlucken eines Kupfergeldstückes ein Ulcus ventriculi bekam. — Fall Brambillo (Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1882, II, 168). Ein Junge starb 36 Stunden nach einem Stoß mit dem Ruder gegen den Leib. Die Sektion ergab ein perforiertes Duodenalgeschwür. Fall Löhr (siehe Tafel VI, S. 376 u. 377). Bei einem 16 jährigen Mädchen fand sich 9 Tage, nachdem dasselbe Salzsäure getrunken hatte, bei der Operation eine Ulcusnarbe in der Pylorusgegend.

Übersichtstabelle (Siehe Tafel VI, S. 376 u. 377).
für die Fälle von Geschwürsbildungen bei Urämie.

| | |
|---|---|
| Zahl der Fälle im ganzen | 2 |
| Davon bei Knaben | — |
| Davon bei Mädchen | 2 |
| Angabe unbekannt | — |

| Ulceration im Magen: 1. | in wieviel Fällen | Ulceration im Duodenum: 1. | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Bei Knaben | — | Bei Knaben | — |
| Bei Mädchen | 1 | Bei Mädchen | 1 |
| Ohne Angabe | — | Ohne Angabe | — |
| Vordere Wand | — | Vordere Wand | — |
| Hintere Wand | 1 | Hintere Wand | — |
| Cardiagegend | — | Pars horizontalis | 1 |
| Pylorusgegend | — | Papillengegend | — |
| Ohne bestimmte Angabe | — | Unterhalb der Papille | — |
| | | Ohne bestimmte Angabe | — |
| Geschwüre multipel | — | Geschwüre multipel | 1 |
| „ solitär | 1 | „ solitär | — |
| Ohne bestimmte Angabe | — | „ perforiert | — |
| Geschwüre perforiert | — | „ mit Adhärenzen | — |
| „ mit Adhärenzen | — | „ ohne „ | — |
| „ ohne „ | — | „ ohne Angaben | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | — | Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | — |
| Hämorrhagische Erosionen | 1 | Hämorrhagische Erosionen | — |

Klinische Erscheinungen (soweit dieselben erwähnt sind).
Komplikationen.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Melaena | — | Melaena | 1 |
| Hämatemese | 1 | Hämatemese | 1 |
| Perforationsperitonitis | — | Perforationsperitonitis | — |
| Ulcus als zufälliger Befund | — | Ulcus als zufälliger Befund | — |

Eigentliche Symptome.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Erbrechen | — | Erbrechen | 1 |
| Durchfall | — | Durchfall | 1 |
| Verstopfung | — | Verstopfung | — |
| Hyperchlorhydrie | — | Hyperchlorhydrie | — |

## Ulcus chronicum simplex rotundum perforans.

Für das Kindesalter sind die verschiedenen Autoren von jeher darin einig gewesen, daß die wahre Ulcuskrankheit eine äußerste Seltenheit ist. So fand Brinton unter 226 Autopsien nur 2 Fälle unter 10 Jahren. Rokitanski sah nie einen Fall unter 14 Jahren. Ebensowenig Kundrat und Wiederhofer unter 10 Jahren. Nach einer Würzburger Statistik von Danzig befand sich unter 152 Fällen von Ulcus ventriculi keiner unter 15 Jahren. Nach Riegel mit 260 Fällen und Oberndorf mit 239 keiner unter 10 Jahren. Holt fand unter 1800 Kindersektionen aus dem „Babys Hospital" keinen Fall von Ulcus chronicum simplex. v. Cackowic führt eine Reihe Fälle von typischen Geschwüren im Kindesalter aus der Literatur an. Einige davon, wie z. B. Fall Reimer nach Masern, gehören nicht hierher; er stellte fest, daß bei vielen Erwachsenen mit Ulcuskrankheit die ersten Symptome in das Kindesalter zurückführen. Einen einwandfreien Fall von chronischem Ulcus beim Kinde führt er nicht an. Dasselbe gilt von Cade und Lasnier. Cades eigener Fall gehört zu der Kategorie der marantischen Säuglingsgeschwüre. Dieser Autor kommt selbst zu dem Schluß: „le vrai Ulcus rotundum est exceptionnellement rencontré". Für viele Fälle sind die Angaben, welche eine richtige Auffassung ermöglichen könnten, so spärlich, daß es unmöglich ist, die Fälle einzuteilen, so z. B. bei Pielsticker, Mielicki u. a. Es werden da Präparate mit Magengeschwüren von Kindern in verschiedenen Altersperioden demonstriert; es wird dabei ganz allgemein hingewiesen, daß die Geschwüre anatomisch dem Ulcus rotundum beim Erwachsenen entsprechen. Weitere Angaben fehlen aber.

Kundrat schreibt in dem Kapitel „Das runde Magengeschwür": „Das runde Magengeschwür wird als eines der größten Seltenheiten im Kindesalter hingestellt und ist auch dies zweifellos, insofern man jene Form, welche beim Erwachsenen so häufig ist, die des chronischen, runden oder perforierten Magengeschwüres, darunter begreift." — Er unterscheidet zwischen dem rezenten, akuten Ulcus und dem chronischen Geschwür. Für die Ulcusbildung sei der Prozeß in beiden Fällen der gleiche. Eine derartige Zerstörung der Schleimhaut und der tieferen Lagen der Magendarmwandung könne aber nur dann Platz greifen, wenn die Zirkulation des Blutes und damit die Alkalinisierung des Schleimhautgewebes abgeschwächt oder ganz aufgehoben sei. Die von Virchow angenommene Gefäßerkrankung, Thrombenbildung und Embolus usw. käme in den seltensten Fällen in Betracht. Nach ihm liege vielmehr eine Behinderung des Abflusses des venösen Blutes vor, bedingt durch

Kompression der Gefäße bei ihrem Durchtritt durch die Muskelschichten unter abnormen Kontraktionszuständen der letzteren. Nach **Kundrat** besteht kein qualitativer, sondern nur ein quantitativer Unterschied zwischen dem Ulcus und der hämorrhagischen Erosion. Weiter, meint dieser Autor, seien die rezenten Geschwüre bei Kindern im Magen klein und oberflächlich und, da nur ausnahmsweise ein übersäuertes Sekret im Magen erzeugt wird, heilen dieselben leicht; anders seien die Verhältnisse im Duodenum. Die größere Häufigkeit des rezenten Ulcus im Zwölffingerdarm sei nur eine scheinbare, weil der Prozeß dort seltener als hier zur Heilung gelange und auch schon in früheren Stadien durch seine schwereren Erscheinungen (Blutung, Perforation) zur Beobachtung gelange. Dieses schreibt **Kundrat** vor allem zwei Umständen zu: 1. dem entsprechend den größeren Gefäßterritorien umfangreichen Substanzverlust und 2. dem Umstand, daß bei der geringeren Dicke und Faltung der Duodenalschleimhaut Ulcera schon an und für sich deutlicher hervortreten als im Magen. **Kundrat** nimmt an, daß das chronische Geschwür aus dem rezenten hervorgehe oder aus Erosionen, namentlich wenn der Magensaft übersauer sei. — Wenn die Annahme, daß chronische Geschwüre aus akuten hervorgehen, auch auf der Hand liegt, so ist sie tatsächlich noch nie einwandfrei bewiesen worden. Ebensowenig ist dargetan worden, daß Hyperacidität mit im Spiele gewesen ist; auch darüber fehlt in der Literatur irgendwelche Angabe bei Kindern. Sind doch die Fälle von Ulcus chronicum simplex bis zum 8., 9. Jahr nicht daraufhin untersucht worden. Daß die Heredität bei Ulcuskrankheiten eine Rolle spielt, weiß man aus den Verhältnissen beim Erwachsenen (Ulcusfamilien). **Huber** berechnete dieselbe auf 15 bis 20 Proz. der Fälle. Aus der geringen Zahl der bekannten Fälle im Kindesalter läßt sich über diesen Punkt nichts sagen. **Kundrat** u. a. stehen der Ansicht, daß Ulcera, speziell solche des Duodenums, schon in der Fötalzeit angelegt worden seien, ablehnend gegenüber. Solche Prozesse seien beim Foetus noch nicht beobachtet worden und die beim Säugling vorgefundenen Geschwüre zeigen keine Merkmale, die auf einen längeren Bestand schließen ließen. — Bei der Besprechung der Geschwüre in der Neugeborenenperiode wurde schon erwähnt, daß Blutpigment an den Geschwürsrändern und am Geschwürsgrund von gewissen Autoren als ein solches Merkmal aufgefaßt worden ist.

Pathologisch- anatomisch sucht man vergebens nach Merkmalen, welche es ermöglichen, die verschiedenen Formen von Ulceration voneinander zu unterscheiden. **Kundrat** verlangt für die hämorrhagische Erosion, wie auch für das rezente Geschwür braun verfärbte Ränder und Geschwürsgrund. Die tägliche Erfahrung beweist jedoch, daß sowohl das Tiefergreifen des Prozesses, als auch die Reinigung des Geschwüres in einem sehr frühen Stadium stattfinden können. In manchen Fällen findet man eine Rundzellen-Infiltration, in andern fehlt dieselbe vollständig. Dasselbe gilt von der reaktiven Bindegewebswucherung im Sinne einer Narbenbildung. Dieselbe scheint in vielen Fällen erst sehr spät einzusetzen. Die gewöhnliche Art und Weise, einen Schleimhaut-

defekt zu schließen, wird im Magen dadurch erreicht, daß die auf sehr lockerer Grundlage ruhende Schleimhaut sich zusammenzieht und somit den Umfang des Defektes möglichst stark reduziert. Da dies bei der Duodenalschleimhaut nicht möglich ist, ergibt sich daraus die schlechtere Heilungstendenz der Ulcera in jenem Abschnitte. Da sich die Verhältnisse im Kindesalter analog denjenigen der Ulcera beim Erwachsenen verhalten, erscheint es unnötig, hier näher auf alle diese Punkte einzugehen. Kundrat meint, man könne nur dann von einem chronischen E.-Geschwüre sprechen, wenn man Zeichen der zeitweiligen oder versuchten Heilung an den betreffenden Substanzverlusten findet: narbige Ränder und Basis. Der negative Befund von narbigem Gewebe, und das muß besonders betont werden, präjudiziert jedoch in keinem Falle über das Alter der Geschwürsbildung.

Es ist, wie gesagt, schwer, auf Grund des geringen, nicht immer einwandfreien Materials bestimmte Formen von Geschwürsbildungen zu unterscheiden. Lasnier stellt drei Formen auf: die neoplastische Ulceration (Fenwick), die punktförmige Erosion (Brinton, Cruveilhier), die hämorrhagische Erosion. Carles unterscheidet zwei Formen der Ulcera: 1. die akuten, meist multipeln Geschwürsbildungen; sie befinden sich gewöhnlich an der hintern Magenwend und sind nicht selten von einem Abklatschgeschwür an der Vorderwand begleitet. Die runde Form der kleinen Geschwüre hänge mit der Bewegung der lockern Mucosa zusammen und nicht mit der kreisförmigen Andauung der Gefäßterritorien nach Virchow, und 2. das chronische Ulcus, welches in 87 Proz. der Fälle solitär auftrete; seine Lieblingslokalisation sei die Pylorusgegend, hintere Wand und kleine Kurvatur. Im Gegensatz zu den akuten Geschwüren seien diese chronischen von unregelmäßiger Form und großer Ausdehnung, nicht selten umgeben sie ringförmig den Pylorus oder reiten hufeisenförmig auf der kleinen Kurvatur. — Es gibt tatsächlich zwei Formen von Geschwüren, die diesen zwei Typen entsprechen. Das Unterscheidungsmoment liegt aber nicht in der Chronicität, sondern meiner Auffassung nach in der Lokalisation. Indem die Pylorusgegend wegen der größeren physiologischen Motilität für eine flächenhafte Weiterausbreitung einer Geschwürsbildung die günstigsten Bedingungen schafft. Daß eine derartige ausgedehnte Geschwürsbildung auch in einem akuten bzw. subakuten Falle auftreten kann, wird durch den Fall 1 von Tafel VII bewiesen (siehe unten). —

Die 43 Fälle, welche in den Tabellen unter dem Namen „Ulcus chronicum simplex“ zusammengestellt worden sind, gehören streng genommen nicht alle hierher. Ursprünglich war die Zahl derselben viel größer, und erst nach genauer Prüfung in den Literaturangaben schrumpfte die Zahl der einschlägigen Fälle zusammen. Ich bin aber überzeugt, daß alle Fälle aus der ersten Kindheit in eine der vorhergehenden Kategorien gehören. So trat der Fall 1 (Tafel VII) nach einer grippalen Infektion auf. In den Fällen Colgan und Goldin kam es plötzlich zum Exitus, ohne das vorhergehende Auftreten irgend welcher Erscheinungen; und es fehlen hier alle Anhaltspunkte für einen Zu-

sammenhang mit der Ulcuskrankheit. Dasselbe gilt für den Fall Pielsticker während für den Fall Donné das Bestehen einer Gastritis angenommen wird. Auch für die wenigen Fälle, welche in den nächsten Jahren vorkamen, läßt sich nichts Bestimmtes feststellen. Eins ist sicher, nämlich, daß vor dem 5. Jahr kein sicherer Fall von Ulcus chronicum simplex beim Kinde beschrieben worden ist. Erst mit dem 8. Jahre treten vereinzelte Fälle auf, welche als zum Ulcus gehörig betrachtet werden können. Mit zunehmendem Alter werden solche Fälle von Jahr zu Jahr häufiger und die Angaben präziser. Im Alter von 12 und 13 Jahren begegnet man schon Fällen, deren Krankengeschichte als typisch für das chronische Ulcus bezeichnet werden kann.

Warum die erste Kindheit von der Ulcuskrankheit verschont bleibt, läßt sich bis jetzt nicht angeben — man ergeht sich da in Vermutungen und Hypothesen. Die in die Augen springenden Punkte sind: 1. die Seltenheit der Hyperchlorhydrie, 2. die schnellere Entleerung des kindlichen Magens und damit verbunden die kürzere Einwirkung des sauren Magensaftes, 3. das Wegfallen von gewissen Schädlichkeiten des späteren Alters (sitzende Lebensweise, beengende Kleider, scharfe Kost usw.), 4. die größere Regenerationsfähigkeit des kindlichen Organismus. — Dazu kann man vielleicht noch rechnen stabilere Verhältnisse im vegetativen Nervensystem, und die noch nicht eingetretene geschlechtliche Entwicklung.

Ein gewisser Zusammenhang mit der Pubertät scheint tatsächlich zu bestehen. So sagt Gläßner: „Das Magen- und Duodenalgeschwür ist sicher eine Affektion des Pubertätsalters, die Symptome aber treten erst später hervor.“

Von den 43 Fällen von sogenanntem „Ulcus chronicum simplex“, die nach Ausschluß aller andern ätiologischen Möglichkeiten übrigbleiben (mit Ausnahme vom Fall 1 von Tafel VII) fallen 7 auf das Alter vor dem 8. Lebensjahre. Diese Zahl ist zu gering, die Angaben zu spärlich und die Zugehörigkeit der Fälle zu unsicher, um wichtige Schlüsse daraus ziehen zu lassen. — Es ist wohl kein Zufall, daß von den 33 Fällen von Magengeschwüren 24 bei Mädchen vorkamen, während beim Ulcus duodeni (unter den 9 Fällen ist nur bei 6 das Geschlecht angegeben) das Verhältnis Knaben zu Mädchen 4 zu 2 ist. In beiden Organen sind die Geschwüre viel öfters solitär als multipel. Abgesehen vom Fall 1 von Tafel VII waren im Magen die meisten Geschwüre klein; 5 waren größer als 2 cm im Durchmesser und nur eines erreichte 0,5 cm. Im Duodenum hatten 4 Ulcera einen Durchmesser von 0,5 cm. Von den Magengeschwüren befanden sich 5 in der Pylorusgegend, davon 2 an der hintern Wand. Für die Lage der andern Ulcera ist keinerlei Gesetzmäßigkeit zu erkennen, wie aus der Tabelle ersichtlich. Von den Geschwürsbildungen im Duodenum sind 6 an der Pars horizontalis superior lokalisiert, und zwar 2 mal an der Vorderwand und in keinem Falle an der Hinterwand. Von den 33 Fällen von Ulcera im Magen kamen 17 zur Perforation und von den 9 Duodenal-

geschwüren 6. Es zeigt sich also auch hier scheinbar die größere Neigung der letzteren zur Perforation. Brunner fand, daß das Ulcus D. eine mindestens doppelt so starke Neigung zur Perforation zeigt, als das Ulcus ventriculi. — Das häufigere Vorkommen zwischen Oktober und März geht aus den zusammengestellten Fällen nicht hervor. Ebensowenig konnte beobachtet werden, daß die perforierten Geschwüre sich mehr auf der vordern Wand befinden; auch finden sich keine Angaben über einen Zusammenhang mit familiären Verhältnissen. Nach Brunner finden sich in 32 Proz. aller Fälle perforierter Ulcera multiple Geschwüre. Eine solche Multiplizität ist hier in 22 Proz. der Fälle zu finden. Pielsticker meint, daß unter 10 Jahren die Duodenalgeschwüre häufiger sind als die Magengeschwüre. Von 12 Fällen von Ulcus chronicum simplex vor dem 10. Jahre befinden sich 9 im Magen und 2 im Duodenum (1 ohne Angabe), wenn man aber die verschiedenen Kategorien vor dem 10. Jahre zusammenzählt, so erhält man 82 Ulcera im Magen und 108 im Duodenum.

Zusammenfassung: Von den 43 aus der Literatur zusammengestellten Fällen von Ulcus chronicum simplex ventriculi et duodeni im Kindesalter gehört nur ein Teil wirklich in dieses Kapitel.

Für viele Fälle sind die Angaben zu spärlich und ungenau.

Vor dem 5. Lebensjahre kommt das typische Ulcus chronicum simplex überhaupt nicht vor, und in der darauffolgenden Zeit bis zum 10. Jahre äußerst selten.

Zu Anfang des zweiten Dezenniums und mit dem Einsetzen der Pubertät nimmt die Zahl der Fälle rasch zu.

Prognose, Diagnose und Therapie entspricht hier in allen Punkten den Verhältnissen beim Erwachsenen.

Es werden 3 neue einschlägige Fälle mit Dauererfolg wiedergegeben.

Das Kind Fall 1 von Tafel VII (2 Jahre) ist der jüngste Fall einer typischen Pylorusresektion nach Kocher. — Dauererfolg.

## Übersichtstabelle (siehe Tafel VII, S. 378 bis 383) für die Fälle von Geschwürsbildungen bei Ulcus chronicum simpl.

| | |
|---|---|
| Zahl der Fälle im ganzen | 43 |
| Davon bei Knaben | 12 |
| Davon bei Mädchen | 27 |
| Angabe unbekannt | 4 |

Ulceration im Magen: 33. | Ulceration im Duodenum: 9.

In beiden Organen: —.

| Ulceration im Magen | in wieviel Fällen | Ulceration im Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Bei Knaben | 8 | Bei Knaben | 4 |
| Bei Mädchen | 24 | Bei Mädchen | 2 |
| Ohne Angabe | 1 | Ohne Angabe | 3 |
| Vordere Wand | 5 | Vordere Wand | 2 |
| Hintere Wand | 5 | Hintere Wand | — |
| Cardiagegend | 6 | Pars horizontalis | 5 |

Ulceration im Magen: 33. | Ulceration im Duodenum: 9.

In beiden Organen: —.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Pylorusgegend | 5 | Papillengegend | — |
| Ohne bestimmte Angabe | 14 | Unterhalb der Papille | 1 |
| | | Ohne bestimmte Angabe | 3 |
| Geschwüre multipel | 7 | Geschwüre multipel | 1 |
| „ solitär | 21 | „ solitär | 6 |
| Ohne bestimmte Angabe | 5 | Ohne bestimmte Angabe | 2 |
| Geschwüre perforiert | 17 | Geschwüre perforiert | 4 |
| „ mit Adhärenzen | 4 | „ mit Adhärenzen | 1 |
| „ ohne „ | — | „ ohne „ | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | — | Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | — |
| Hämorrhagische Erosionen | — | Hämorrhagische Erosionen | — |

Klinische Erscheinungen (soweit dieselben erwähnt sind).

Komplikationen.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Melaena | 5 | Melaena | 1 |
| Hämatemese | 6 | Hämatemese | 2 |
| Perforationsperitonitis | 5 | Perforationsperitonitis | 2 |
| Ulcus als zufälliger Befund | 21 | Ulcus als zufälliger Befund | 6 |

Eigentliche Symptome.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Erbrechen | 11 | Erbrechen | 3 |
| Durchfall | 2 | Durchfall | 1 |

Die Geschwürsbildungen auf der Schleimhaut des Gastroduodenaltraktus gehören zu den Affektionen, welche im Kindesalter meist nicht zu diagnostizieren sind, da sie nur ausnahmsweise Erscheinungen machen. Ein Teil der Fälle wird bei der Autopsie zufällig entdeckt, ein andrer, vielleicht größerer Teil wird am Sektionstisch übersehen, da es oft schwierig ist, die oft oberflächlichen Ulcerationen zu erkennen, oder weil an die Möglichkeit der Existenz von Ulcerationen, besonders des Duodenums, nicht gedacht wurde.

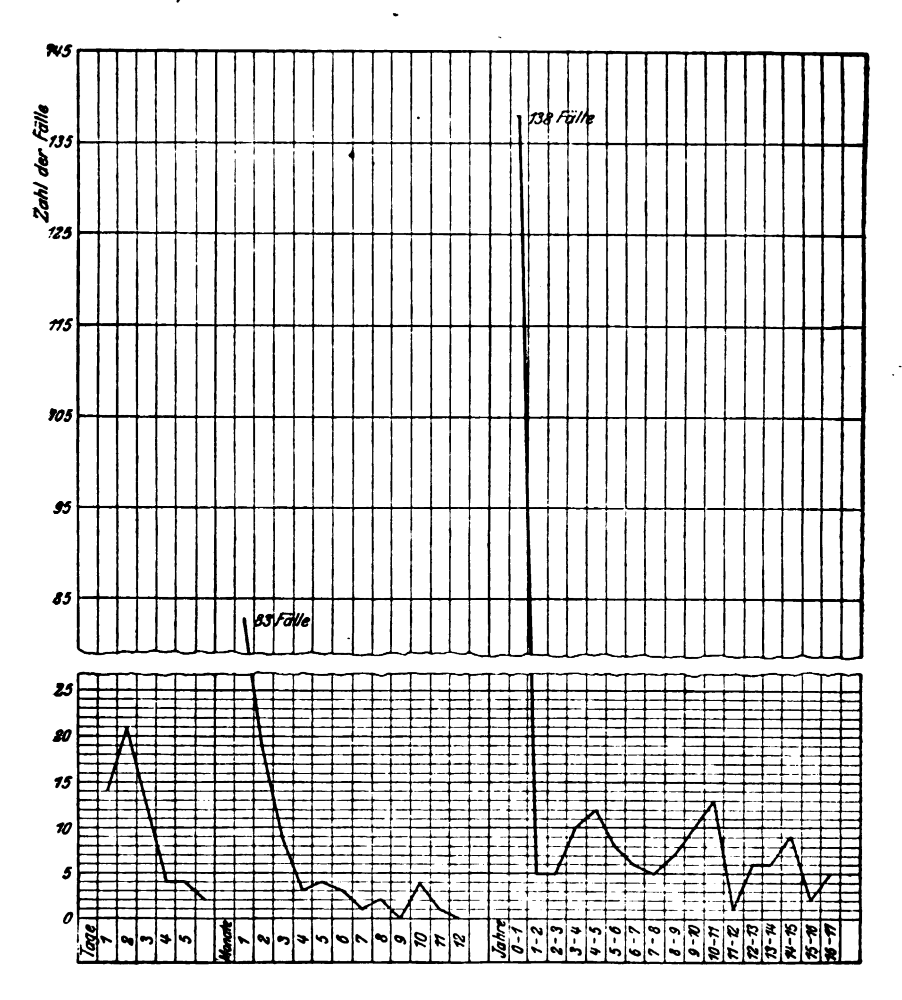
Es entsteht die Frage: Wann hat man beim Kinde Ulcerationen in den genannten Organen zu gewärtigen und was für eine Therapie kommt für solche Fälle in Betracht?

Wenn beim Neugeborenen ohne vorhergehenden Blutabgang aus dem Magendarmkanal, aus anscheinend voller Gesundheit heraus plötzlich Herzschwäche und Kollapserscheinungen auftreten, manchmal begleitet von Erbrechen und einem leichten Meteorismus, liegt die Möglithkeit einer Perforation eines „Neugeborenen-Ulcus“ vor. Dieselbe kann schon innerhalb der ersten 24 Stunden auftreten, öfters im Lauf des zweiten Tages, manchmal aber auch erst nach einigen Tagen oder einer Woche. Ist zugleich mit den Kollapserscheinungen das Kind plötzlich sehr blaß geworden und liegt es mit wachsbleicher Haut bewegungslos mit durchsichtigen Ohren und entfärbten Lippen da, so wird man an eine innere Blutung in das Lumen des Magendarmrohres denken. Dieselbe kann in einer Anzahl Fälle von einem Ulcus her-

rühren. Andere Ulcera der Neugeborenenperiode machen gar keine Erscheinungen und kommen in kürzester Zeit zur Ausheilung oder sie werden bei der Autopsie des an andern Ursachen verstorbenen Kindes zufällig entdeckt. — Bei einmal eingetretener Blutung wird man sich eher zur Anwendung von Gelatine oder zur Ausführung einer für die echten Melaenafälle lebensrettenden Transfusion (Crile, Lespinasse, G. C. Fischer) entschließen, als zu einem operativen Eingriff, der nur in den seltenen Ulcusfällen vielleicht etwas Aussicht auf Erfolg hätte.

Anders gestalten sich die Verhältnisse beim marantischen Säuglingsgeschwür. Hier handelt es sich nicht um ein anscheinend gesundes Individuum, sondern um ein durch mehr oder weniger lang dauernde Ernährungsstörung heruntergekommenes „atrophisches Kind“ oder um einen durch eine andere Krankheit oder Siechtum seiner Widerstandskraft beraubten Säugling. Bei diesen Individuen ist eine Ulceration geradezu häufig, und zwar befindet sie sich mit Vorliebe im Duodenum. Während bei den zusammengestellten Ulcera beim Neugeborenen 29 im Magen und 31 im Duodenum lokalisiert waren, trifft man beim Atrophiker 40 mal Geschwüre im Duodenum gegen 13 mal auf der Magenschleimhaut. An die Wahrscheinlichkeit oder an die Möglichkeit des Bestehens einer Ulceration bei einem Atrophiker wird man jedesmal denken müssen, wenn plötzlich Erscheinungen von seiten des Magens auftreten, wie z. B. Erbrechen. — Besonders in den Fällen, wo innerhalb kurzer Zeit die Erscheinungen eines Pylorospasmus entstehen (wie beim Fall 1 von Tafel VII), wird man fast mit Sicherheit ein Ulcus ad pylorum annehmen können, oder jedenfalls in der Pylorusgegend. Besteht einmal der Verdacht, so wird man auf okkultes Blut im Erbrochenen oder im Stuhl fahnden. Bei positivem Befund oder sobald einmal makroskopisch Blutbeimengungen festgestellt sind, wird die Vermutung, daß eine Geschwürsbildung vorliegt, zur Gewißheit und damit die Frage eines sofortigen operativen Eingriffes zu erörtern sein. Die Möglichkeit und der Erfolg einer solchen Operation werden naturgemäß von dem allgemeinen Kräftezustand des Kindes abhängen; oft wird es ja damit schlecht genug bestellt sein; aber es wird doch eine Anzahl Fälle geben, bei welchen ein Versuch damit gemacht werden könnte. Das eben Gesagte gilt für Kinder mit Ulcera nach Infektionen oder nach ausgedehnten Verbrennungen. Sehr ermunternd ist in dieser Hinsicht der Fall 1 von Tafel VII. Man darf eben nicht vergessen, daß Heilungstendenz und Regenerationsfähigkeit beim Kinde sehr groß sind. Am wenigsten Aussicht auf Heilung dürften wohl die tuberkulösen und urämischen Ulcera gewähren. Die Fälle von Ulcus chronicum simplex, welche ja nur in der Pubertätszeit auftreten, unterscheiden sich in nichts von den Fällen beim Erwachsenen, so daß Diagnose, Prognose und Therapie sich in beiden Altersstufen decken. Die an relativ jungen Individuen erzielten Erfolge sind auch hier sehr ermunternd. Als jüngsten operierten Fall ist in der Zusammenstellung ein 12 jähriges Mädchen, welches von v. Eiselsberg wegen Magenulcus mit Erfolg operiert wurde (zit. v. Stowell), verzeichnet. Gläßner zählt in seiner Arbeit „Das Ulcus duodeni“ als

jüngsten operierten Fall von Ulcus d. den von Imfeld beschriebenen Fall eines $5^1/_2$ jährigen Knaben. Es handelt sich da aber um einen Irrtum, indem der betreffende Knabe, ein Uhrmacherlehrling, $15^1/_2$ Jahre alt war. — Selbst Fälle mit perforiertem Ulcus und beginnender Peritonitis geben in diesem Alter eine relativ gute Prognose (siehe Fall Nr. 22).




**Figur IV.** Das Vorkommen von Geschwürsbildungen auf dem Gastroduodenaltractus im Kindesalter.

## Gesamt-Übersichtstabelle
### für die Fälle von Geschwürsbildungen der Gastroduodenalschleimhaut beim Kinde.

| | |
|---|---|
| Zahl der Fälle im ganzen | 248 |
| Davon bei Knaben | 89 |
| Davon bei Mädchen | 98 |
| Angabe unbekannt | 61 |

Ulceration im Magen: 119. | Ulceration im Duodenum: 125.

In beiden Organen: 7.

Ohne Angabe: 4.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Bei Knaben | 41 | Bei Knaben | 50 |
| Bei Mädchen | 53 | Bei Mädchen | 42 |
| Ohne Angabe | 26 | Ohne Angabe | 33 |
| Vordere Wand | 17 | Vordere Wand | 7 |
| Hintere Wand | 21 | Hintere Wand | 29 |
| Cardiagegend | 20 | Pars horizontalis | 81 |
| Pylorusgegend | 23 | Papillengegend | 6 |
| Ohne bestimmte Angabe | 43 | Unterhalb der Papille | 4 |
| | | Ohne bestimmte Angabe | 24 |
| Geschwüre multipel | 41 | Geschwüre multipel | 44 |
| „ solitär | 59 | „ solitär | 66 |
| Ohne bestimmte Angabe | 34 | Ohne bestimmte Angabe | 7 |
| Geschwüre perforiert | 35 | Geschwüre perforiert | 30 |
| „ mit Adhärenzen | 12 | „ mit Adhärenzen | 3 |
| „ ohne „ | — | „ ohne „ | — |
| Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | 6 | Arrodierte Gefäße am Geschwürsgrund | 12 |
| Hämorrhagische Erosionen | 15 | Hämorrhagische Erosionon | 1 |

Klinische Erscheinungen (soweit dieselben erwähnt sind).

Komplikationen.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Melaena | 27 | Melaena | 56 |
| Hämatemese | 31 | Hämatemese | 29 |
| Perforationsperitonitis | 6 | Perforationsperitonitis | 4 |
| Ulcus als zufälliger Befund | 26 | Ulcus als zufälliger Befund | 10 |

Eigentliche Symptome.

| Magen | in wieviel Fällen | Duodenum | in wieviel Fällen |
|---|---|---|---|
| Erbrechen | 30 | Erbrechen | 22 |
| Durchfall | 14 | Durchfall | 20 |

**Geschwürsbildungen bei**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Anders | Ikterus | † a. 6. Tg. | ♂ | — | Kollaps | — | + | — | 1 | 1 |
| 2 | Bärecke, zit. Vassmer | schwere Geburt | † a. 2. Tg. | ♀ | s. 1 Tag | — | + | + | — | 1 | 1 |
| 3 | Bauer, zit. Vassmer | spontane Geburt | — | — | 2 Tg. | — | - | + | - | 1 | 1 |
| 4 | Bednar, zit. Landau | — | † a. 6. Tg. | — | 5 Tg. | — | — | + | — | 1 | — |
| 5 | Billard, zit. Binz | Ödem d. u. Extremitäten (Atrophie Parrot), Gehirn leicht injiziert | † a. 15. Tg. | ♀ | — | Erbrechen u. Diarrhöe | — | — | — | 1 | 1 |
| 6 | Billard, zit. Binz | Gehirn leicht injiziert | † a. 5. Tg. | — | 3 Tg. | — | - | — | — | 1 | 2 |
| 7 | Billard | Ikterus | † a. 4. Tg. | — | 3 Tg. | — | + | + | — | 1 | 2 |
| 8 | Billard, zit. Dusser | — | † n. 6 St. | ♂ | — | — | + | — | — | sehr zahlr. | — |
| 9 | Binz, zit. Bechtold | — | † a. 11. Tg. | ♀ | — | Kollaps | — | — | + | 1 | — |
| 10 | Bourrus et Valton | Asphyxie | † n. 36 St. | — | — | — | — | + | + | 1 | 2 |
| 11 | Buhl, zit. Landau | — | † n. 61 St. | — | — | — | — | — | — | 2 | 2<br>1 |
| 12 | Buhl, zit. Landau | — | † a. 6. Tg. | ♀ | — | — | — | — | — | — | — |
| 13 | v. d. Busch | — | † a. 7. Tg. | — | 4 Tg. | Erbrechen | + | + | + | 1 | 2 |
| 14 | Cock, zit. Cutler | — | † n. 30 St. | — | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 15 | Cocks, zit. Cutler | — | † a. 2. Tg. | ♂ | — | — | + | + | — | 1 | — |
| 16 | Dietel. zit. Vassmer | leichte Geburt | † n. 1 Tg. | — | nach einig. Stunden | — | + | + | — | 1 | 1 |
| 17 | Gallas | — | † n. 36 St. | — | — | — | — | + | + | 1 | 2 |
| 18 | Garteaux, zit. Dusser | — | — | — | — | Erbrechen | + | — | — | 1 | 1 |
| 19 | Gennrich, zit. Gallas | — | † n. 21 St. | — | — | — | + | + | + | 1 | 2 |
| 20 | Goodhart, zit. Hermary | Syphilis wahrscheinlich | † n. 30 St. | — | — | — | + | + | — | 1 | 2 |
| 21 | Grainger Bisset | — | † n. 24 St. | ♂ | — | Kollaps | — | + | + | 1 | 2 |
| 22 | Hecker | — | † a. 3. Tg. | — | — | — | — | — | — | — | — |

**Melaena neonatorum.** **Tafel I.**

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeitiges Bestehen v. Erosionen | Magen | kl. Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | + | — | Unter d. Endokard u. in der Schleimhaut Ecchymosen. Geschwür 1 cm oberhalb d. Papille. | I.-D. Greifswald, 1885. |
| rund | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Blutungen in der Pleura und Blase. Am Grunde des Ulcus altes Blutpigment (nach v. Preuschen intrauterin). | I.-D. Leipzig, 1896. |
| scharfrandig, kreisrund | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Pankreaskopf adhärent. | Münchner med. Wochenschrift 1904, S. 1207. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Wien, 1850, S. 75. |
| rund; Ränder scharf, schwärzlich | 3 | — | + | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Beginnende Pneumonie. | Nr. 15 Berlin. klin. Wochenschrift 1865, S. 148. |
| schwärzliche, unregelmäßig gezackte Ränd. | 1 | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Paris 1827, III. Ed. |
| unregelmäßig gezackt | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Magenschleimhaut verdickt, blaurot. | Paris 1827, III. Ed. |
| rundlich | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Sehr zahlr., unregelm. angeordn., rundl. kleine Geschw. i. Fundus. (Aus Schleimhautfollikel hervorgegangen.) | Thèse de Paris 1889. |
| Ränder scharf | 3 | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Ulcus auf Grundlage eines hämorrhagisch. Infarktes. | Berl. klin. Wochenschrift 1865, II, Nr. 15 u. 16. |
| oval | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Journal d. Méd. d. Bordeaux 1890. |
| — | 1<br>3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | Über Melaena bei Neugeborenen. Breslau 1874. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Stecknadelkopfgr. Substanzverlust d. Magenschleimhaut. | Desgl. |
| Ränder rissig | 3 | — | + | — | + | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Neues Journal der prakt. Arznei Hufeland 1836 Juli, S. 123. |
| oval, Ränder scharf geschnitten | — | — | + | — | + | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | An der umgebend. Schleimhaut adhärent. Syphilis nicht ausgeschlossen. Am Geschwürsgrund ein arrodiertes Gefäß. | Boston Medical and Surgical Journal, Vol. CLI, p. 367, 402 |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Am untern Ende des Ösophagus ein Ulcus mit arrodiertem Gefäß. | Desgl. |
| scharfe Ränder | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | In der Umgebung defekte Schleimhaut; blutig imbibiert. | Zentralbl. für Gyn. 1896, S. 1144. |
| oval | 3 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Thèse de Paris 1912/13, Nr. 225. |
| Ränder regelmäßig, scharf. | 2 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Lang einsetzende Atmung. | Thèse de Paris 1889. |
| oval | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Tentorium im recht. Kleinhirn zerrissen. Blutextravasat in der linken Augenhöhle. | Jahrb. f. Kinderheilkunde, Berlin 1914, LXXIX S. 372. |
| oval | — | — | + | — | + | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Thèse de Paris 1896. |
| kreisrund, scharf geschnitten | 3 | — | + | + | — | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | Ulcus ventriculi ohne Erbrechen. | Lancet 1905, p. 78. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Zahlr. stecknadelkopfgroße, tiefgehende Substanzverluste, Schleimhaut des Magens dunkelblau. | Klinik f. Geburtskunde 1864, Bd. II. S. 149. |

Geschwürsbildungen bei

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 23 | Homen, zit. Hermary | — | † a. 3. Tg. | ♂ | 1 Tg. | — | + | + | + | zahlreich (150) | 1 |
| 24 | Kendall | — | † n. 44 St. | — | einige Stdn. | — | — | + | + | 1 | — |
| 25 | Kling | — | † n. 4 Tg. | ♂ | 2—3 Tg. | Kollaps | + | + | + | 2 | 2 1 |
| 26 | Kling | Allgem. Anämie; sogleich Atmung | † n. 5 Tg. | ♀ | — | — | — | + | — | — | — |
| 27 | Kroemer | Duodenalatresie, Magendilatation | † n. 3 Tg. | — | — | — | + | — | — | 2 | 1 |
| 28 | Kundrat | sogleich geatmet | † a. 7. Tg. | ♀ | 5 Tg. | — | — | — | — | 2 | 1 1 |
| 29 | Landau | vielfach ulzerierte Choledochus-Schleimhaut | † a. 7. Tg. | ♀ | 3 Tg. | — | + | + | — | — | — |
| 30 | Landau, zit. Gallas | — | † a. 4. Tg. | ♀ | — | Kollaps | + | + | + | 1 | 2 |
| 31 | Lederer | — | — | — | — | — | — | + | — | 1 | — |
| 32 | Lehr, zit. Vassmer | — | † a. 2. Tg. | — | 2 Tg. | — | + | + | — | 1 | 2 |
| 33 | von Mielicki | Ikterus, Magen- u. Darmkatarrh | † a. 4. Tg. | ♀ | — | — | — | — | — | zahlreich | 1 |
| 34 | Meyer, R., zit. Vassmer | — | † a. 7. Tg. | ♀ | 3 Tg. | — | + | + | — | 1 | — |
| 35 | Münchmeyer | — | † a. 2. Tg. | — | — | — | — | — | — | 2 | — |
| 36 | de Noble, zit. Moynihan | — | † a. 1. Tg. | — | in der 1. Stunde | — | + | + | — | 1 | — |
| 37 | de Noble | Zangengeburt | † a. 3. Tg. | ♀ | 1 Tg. | — | + | + | — | 1 | — |
| 38 | Neumann, zit. Vassmer | — | † a. 3. Tg. | — | — | — | + | — | — | 1 | — |
| 39 | Pomorsky, zit. Dusser | — | — | ♀ | — | — | + | — | — | — | — |
| 40 | Reihner, zit. Moynihan | — | † a. 5. Tg. | — | n. 6 St. | — | — | + | — | 1 | — |
| 41 | Rembold | — | † a. 2. Tg. | — | am 1. Tg. | — | + | + | — | 8 | 2-3 |
| 42 | Ritter | schwere Geburt | † a. 2. Tg. | — | 12 St. | — | — | — | — | 3 | 2 |
| 43 | Sawtel | — | † a. 3. Tg. | ♂ | n. 2 St. | — | + | + | + | 1 | 1 |
| 44 | Saxer | — | † a. 3. Tg. | — | — | — | — | + | — | 1 | — |
| 45 | Saxer, zit. Vassmer | — | † a. 3. Tg. | — | 3 Tg. | — | + | + | — | — | 1 |

**Melaena neonatorum.** **Tafel I** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeitiges Bestehen v Erosionen | Magen | kl. Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | 1—2 | — | + | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Jahrb. f. Kinderheilkunde 1891, XXXIII, S. 176. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| — | 1/8 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | + | — | I.-D. München, 1875. |
| — | 1—2 | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Im Magen zahlreiche stecknadelkopfgroße Geschwüre mit scharfen Rändern, den Gefäßen entlang. | Desgl. |
| kreisrund, scharfrandig | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Monatsschrift für Gyn., Bd. 20, S. 1163. |
| scharfzackige Ränder | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | + | — | — | An Rändern und am Grund braun. Nabelvene leer. | Gerhardts Handbuch f. Kinderkrankheiten IV, Bd. II. |
| | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Am Geschwürsgrund blutendes Gefäß. | |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Enges Becken, asphyktisch. | Über Melaena der Neugeborenen, Breslau 1874. |
| scharfe Ränder | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | + | — | — | — | loc. cit. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Wiener mediz. Wochenschrift 1860. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | loc. cit. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Berl. klin. Wochenschrift 1913, S. 565. |
| — | 1 | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Im kardialen Teil des Ösophagus, Ulcus mit Thromben bedeckt. | I.-D. Zürich, 1901/2. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Centralbl. f. Gyn. 1889. |
| unregelmäßige Ränder | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Schmidts Jahrbücher 1893, Bd. CCXXXVIII S. 167. |
| Desgl. | 1 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| mit hämorrhagischem ovalem Grund | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Einige Ecchymosen in der Umgebung. Blutungen in Lungen, Thymus u. Ösophagus. | loc. cit. |
| — | 1 | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Thèse de Paris 1889. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Das Ulcus duodeni, 1910. |
| teils rund, teils unregelmäßig | — | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Allgemeine Anämie, asphyktisch. | Deutsche med. Wochenschrift 1881, S. 385. |
| — | — | + | — | — | — | + | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Blutungen u. kleine Ecchymosen in der Muscularis, Forzeps, Blutungen im Kleinhirn u. 4 Ventrikel. | Ärztliche Mitteilungen aus Baden 1882, XXXVI 3, S. 15. |
| rund | 3 | — | — | + | — | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Med. times and gaz. London 1885. I. Lancet No. 16, vol. II. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | + | — | — | — | Deutsches med. Wochenblatt 1902, S. 2. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Desgl. |

**Geschwürsbildungen bei**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 46 | Siebold | — | † a. 2. Tg. | — | — | — | + | — | + | 1 | 2 |
| 47 | Spiegelberg | — | † n. 5 St. | ♀ | — | — | + | + | — | 3 | 2 |
| 48 | Spiegelberg | — | † n. 24 St. | ♂ | — | — | — | + | — | 1 | — |
| 49 | Spiegelberg, zit. Gallas und Dusser | — | † a. 4. Tg. | ♀ | — | Kollaps | + | + | — | 1 | 1 |
| 50 | Schmidt, W. | — | † a. 5. Tg. | ♂ | — | — | — | — | — | — | — |
| 51 | Schmidt, W. | asphyktisch | † a. 3. Tg. | — | 1 Tg. | — | — | + | — | 1 | 2 |
| 52 | Schweizer, zit. Vassmer | Asphyxie zweiten Grades | † a. 4. Tg. | — | a. 2. Tg. | — | + | + | — | zahlreich | 1 |
| 53 | Thellior, zit. Gallas | — | † a. 1. Tg. | — | — | — | — | + | — | 1 | 2 |
| 54 | Vassmer | Asphyxie | — | — | 2 Tg. | — | + | — | — | 40 | — |
| 55 | Veit | — | — | — | — | — | + | + | — | 2 | — |
| 56 | Vogt | — | † a. 4. Tg. | — | a. 2. Tg. | — | + | + | — | — | — |
| 57 | Voron, zit. Gallas | — | † a. 2. Tg. | ♂ | — | — | — | + | — | 2 | 2 |
| 58 | Wastin | nicht ausgetragen | — | ♂ | 3 Tg. | — | + | + | — | 1 | — |
| 59 | Wild, zit. Vassmer | spontane Geburt | † a. 6. Tg. | ♀ | 2 Tg. | — | + | + | — | 15—20 | 1 |
| 60 | Wilson Tyson, zit. Gallas | — | † a. 2. Tg. | ♀ | — | — | — | + | — | 1 | 2 |
| 61 | Wolfsohn, zit. Vassmer | normale Geburt, lobuläre Pneumonie | † a. 9. Tg. | — | 2 Tg. | — | + | + | — | 1 | 2 |
| 62 | Woods, zit. Gallas | — | † n. 36 St. | — | — | — | + | + | + | 1 | 2 |
| 63 | Zadeck | — | — | — | — | — | — | — | — | zahlreich | — |
| 64 | Zeischwitz | — | † n. 51 St. | ♂ | 36 St. | — | + | — | — | 1 | 2 |

**Anmerkung.** Größe 1 = bis 0,5 cm, Größe 2 = bis 2 cm, Größe 3 = bis 3 cm und mehr.

**Melaena neonatorum.** **Tafel I** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeitiges Bestehen v. Erosionen | Magen | kl. Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | 3 | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Gegend der kl. Kurvatur brandig; schwach asphyktisch. Venöse Hirngefäße mit Blut überfüllt. | Journal für Geburtshilfe usw., Bd. V, Heft I. |
| unregelmäßige Ränder | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Mitte zwischen Pylorus u. Papille. 2 thrombosierte Gefäße in der Nähe des Geschwürs. | Jahrb. f. Kinderheilk. 1868—69, 3. Folge, Bd. II. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Auf der Magenschleimhaut einige Ecchymosen. | Section, Journal des Würzburger Pathol. Instituts 1870, Nr. 166. |
| kreisrund | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Im Schädelraum gr. Quantitäten seröser Flüssigkeit. | Berliner klin. Wochenschrift 1913, S. 593 |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Angeblich Duodenalstenose oberhalb der Papille. Ulcus duod. in dem Distalteil der Stenose. | Desgl. |
| gerötete, verdünnte Ränder | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | Desgl. |
| — | 1 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Allgem. Hyperämie? Blutungen u. d. Dura. Blutungen u. oberfl. Geschwür i. Dünndarm. A. d. Ileocökalklappe ein größeres Geschwür. | I.-D. Zürich, 1896. |
| Ränder festoniert, trichterförmiges Ulcus mit tiefer Zentralstelle | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Jahrb. f. Kinderheilkunde, Berl. 1914, LXXIX, S. 372. |
| — | 1 | 40* | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Ductus Botalli abnorm weit offen. | Archiv für Gyn. 1909, Bd. 89. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | D. med. Wochenschrift 1881. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Berl. klin. Wochenschrift 1913, Bd. 56, Vol. 1, S. 941. |
| kreisrund, lineär | 2 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Bulletin de la soc. d'obstétrique de Paris 1909, p. 287. |
| — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Andauung des Ösophagus durch Erbrochenes. Mucosa des Ösophagus zerstört. Submucosa durchblutet und nekrotisch. | I.-D. München, 1909. |
| kreisrund, scharfe Ränder | 1 | — | + | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Stauung? | I.-D. Leipzig, 1900. |
| — | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Guy's Hospital Reports, Vol. LXVI. |
| länglich | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Intrauterin weg. der dicken, alten Auflagerungen. Fibröse Adhärenzen am Pankreaskopf. | I.-D. Leipzig, 1900. |
| kreisrund | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | + | — | — | — | — | loc. cit. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Berliner klin. Wochenschrift 1913, S. 408. |
| oval. Ulcus trichterförmig | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | + | — | — | + | Stauung im Pfortadersystem. | Schmidts Vol. 35. §§ 1888. |

* ganz kleine, davon 2 stecknadelkopfgroße Erosionen im Magen.

Tiefe 1 = betrifft nur die Schleimhaut, Tiefe 2 = betrifft Submucosa und Muscularis, Tiefe 3 = bis zur Serosa, eventuell perforiert.

**Marantisches**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Birk | — | — | — | — | — | — | — | + | 1 | — |
| 2 | Cade | lokale Peritonitis in der Bursa omentalis | 2 Monate | ♂ | 1 Monat | Erbrechen, Diarrhöe, Kollaps | — | — | + | 1 | 2 |
| 3 | Cruveilhier | — | 8 Tage | — | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 4 | Cruveilhier | — | 14 Tage | — | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 5 | Cruveilhier | — | 30 Tage | — | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 6 | Finny | Symptome von Pylorusstenose, normale Geburt | — | ♂ | 5 Tagen | Erbrechen, Kollaps | — | + | + | 2 | 2 |
| 7 | Flesch | Ernährungsstörung (Anämie, chronische Gastroenteritis) | 3 Monate | ♂ | 2 Wochen | Diarrhöe, Kollaps | — | + | + | 3 | 2<br>1 |
| 8 | Freund, zit. Cheinisse | Ernährungsstörung, Pädatrophie | 8 Monate | ♂ | — | Erbrechen | — | — | + | 1 | — |
| 9 | Gallas | Pädatrophie | 2 Monate | ♂ | — | Diarrhöe | — | — | — | 1 | 1 |
| 10 | Helmholz | Pädatrophie | 2 Monate | ♂ | — | Diarrhöe, Kollaps | — | — | — | 3 | 2<br>1 |
| 11 | Helmholz | Pädatrophie | 6 Wochen | ♀ | — | Diarrhöe, Kollaps | — | — | — | 1 | 1 |
| 12 | Helmholz | Pädatrophie | 6 Wochen | ♂ | — | Kollaps | — | + | — | 2 | 1 |
| 13 | Helmholz | Peritonitis, Pädatrophie | 6 Wochen | ♂ | — | Diarrhöe, Kollaps | — | — | + | 4 | 1 |
| 14 | Helmholz | Pädatrophie | 7 Wochen | ♂ | — | Diarrhöe | — | + | + | 1 | 2 |
| 15 | Helmholz | Pädatrophie | $3^1/_2$ Mon. | ♂ | — | Diarrhöe | — | — | — | 2 | 1 |
| 16 | Helmholz | (Bronchiopneumonie), Pädatrophie | 4 Monate | ♂ | — | — | — | + | — | 2 | 1<br>2 |
| 17 | Helmholz | Pädatrophie (Pneumonie) | $2^1/_2$ Mon. | ♂ | — | Diarrhöe | — | — | — | 4 | 1<br>3-1 |
| 18 | Helmholz | Pädatrophie, Tod im Kollaps | 2 Monate | ♂ | — | Kollaps | — | — | — | 2 | 1<br>2 |
| 19 | Helmholz | Pädatrophie, Tod plötzlich | $2^1/_2$ Mon. | ♂ | — | — | — | — | — | 3 | 1-2 |
| 20 | Helmholz | Pädatrophie | 11 Woch. | ♀ | — | — | — | — | — | 1 | 3 |
| 21 | Helmholz | Pädatrophie | 11 Woch. | ♂ | — | — | — | + | — | 5 | 1<br>2 |
| 22 | Helmholz | Perforationsperitonitis | 1 Monat | ♀ | — | — | + | + | + | 1 | 3 |

**Säuglingsgeschwür.** **Tafel II.**

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeitiges Bestehen v. Erosionen | Magen | kl. Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Berl. klin. Wochenschrift. |
| rund mit glatten Rändern | — | — | — | + | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Revue mensuelle des maladies de l'enfance, t. XVI, 1918, p 57. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | in seinem pathologisch-anatomischen Atlas (zit. Landau). |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| scharfrandige, gereinigte Geschwüre | 3 | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Ein Ulcus perforiert. Katarrh des Duodenums. Wand des Duod. stark verdickt. Magen normal, nur verdickte Muscularis. | Proc. of the Royal Soc. of Med. dec. 1908. |
| das eine oval, das andere linear. Ränder treppenartig | 2-3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Jahrb. f. Kinderheilkde. 1912. H. 5, S. 542. |
| trichterförmig, rund | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Symptome einer mäßigen angeb. Pylorusstenose. | Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurgie 1908. Bd. XI, S. 319. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Thèse de Paris, 1912—13, No. 225. |
| dreieckig rund | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Deutsche med. Wochenschrift Berlin 1909, S. 534. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | Einige kl. Blutungen in der Schleimhaut. | Desgl. |
| scharfe Ränder | 1<br>2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | Grund graurot mit einzelnen hämorrhagischen Punkten. | Desgl. |
| scharfe Ränder | 1-3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Desgl. |
| Ränder scharf, z. Teil überhängend | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Am Grund des Geschwürs ein größeres arrodiertes Gefäß. | Desgl. |
| aufgewulstete, hämorrhagische Ränder | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | + | — | — | In der Nähe der Ulcera zwei kl. Schleimhautblutungen. | Desgl. |
| verd. z. T. überhängende Ränder | 2<br>3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | Desgl. |
| oval | 2<br>2-3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Obliterierte Gefäße. | Desgl. |
| — | 2-3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | In d. benachbarten Schleimhaut einige punktförmige Hämorrhagien. Mikroskopisch ist der Geschwürsgrund dicht infiltriert mit Lymphocyten. | Archiv of Paediatrics 1909, XXVI, p. 660. |
| scharfe Ränder | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Typische peptische Ulcera. | Desgl. |
| scharfe Ränder | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Einige stecknadelkopfgroße Hämorrhagien in der Nähe des Geschwürs. | Desgl. |
| Ränder unterminiert<br>scharfe Ränder | 3<br>2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Arrodiertes Gefäß. Von den kleinen Geschwüren ist das eine beinahe zugeheilt, die anderen weisen lebhafte Neubildungen auf, namentlich vom Epithelium. | Desgl. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Desgl. |

Marantische

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 23 | Helmholz | Große tuberkulöse Kaverne l. d. recht. Lunge; zahlreiche Konglomerattuberkel in beiden Lungen. Tbc. Bronchialdrüsen. Miliar-Tbc. v. Leber u. Nieren | 3 Monate | ♂ | — | — | — | + | — | 3 | 2-3 1-2 1-2 |
| 24 | Helmholz | Pädatrophie | 7 Monate | ♂ | — | — | — | — | — | 1 | 1 |
| 25 | Hertz | Ernährungsstörung, Gastroenteritis | 7 Woch. | — | seit einigen Wochen | — | — | + | — | 1 | 2 |
| 26 | Kuttner, L. | — | 30 Tage | ♀ | — | Erbrechen, Diarrhöe, Kollaps | + | + | — | 1 | 1 |
| 27 | Melchior | eitrige Peritonitis | — | ♀ | — | — | — | — | + | 1 | — |
| 28 | Meyer, O. | eitrige Peritonitis | 6 Woch. | — | — | — | — | — | + | 1 | — |
| 29 | Northrup, zit. Stowell | allgemeine Erschöpfung | 1 Jahr | ♀ | — | Erbrechen, Diarrhöe | + | — | + | zahlreich | 1-2 |
| 30 | Perkel | Pädatrophie | 2 Monate | ♀ | — | Erbrechen, Diarrhöe, Kollaps | — | — | — | — | — |
| 31 | Perkel | Pädatrophie | $3^{1}/_{2}$ Mon. | ♀ | seit 2—3 Tagen | Erbrechen, Diarrhöe, Kollaps | — | — | — | einige | — |
| 32 | Perkel | Pädatrophie | 5 Monate | ♂ | von Anfang an | Erbrechen, Diarrhöe, Kollaps | — | — | — | sehr zahlr. | 1 |
| 33 | Perkel | Pädatrophie, Gastroenteritis | 12 Tage | ♀ | seit 1 Woche | Erbrechen, Kollaps | — | — | — | 1 | 1 |
| 34 | Parrot | Pädatrophie (Athrepsie) | 1 Monat | ♀ | seit der Geburt | Diarrhöe | — | — | — | 1 | 2 |
| 35 | Perkel | Gastroenteritis (Pneumonie) | 5 Monate | ♂ | — | Erbrechen, Diarrhöe, Kollaps | — | — | — | sehr zahlr. | 1 |
| 36 | Pielsticker | — | 20 Tage | — | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 37 | Perry und Shaw | Meningitis suppurativa, otitis media | 6 Monate | ♀ | — | Erbrechen, Diarrhöe | — | + | + | 2 | 2 1 |
| 38 | Perry und Shaw | Marasmus, Diarrhöe, Decubitus | 3 Monate | ♀ | — | Erbrechen, Diarrhöe | — | + | + | 2 | 2 1 |
| 39 | Samiak | Pädatrophie, Peritonitis | 3 Monate | ♀ | plötzlich | Kollaps | — | — | + | 3 | — |
| 40 | Schmidt, W. | Bronchiopneumonie, Pädatrophie | $2^{1}/_{2}$ Mon. | ♂ | — | — | + | + | — | 1 | 1 |
| 41 | Schmidt, W. | Pädatrophie, Perforationsperitonitis, Ernährungsstörung | $4^{1}/_{2}$ Mon. | ♀ | — | — | — | — | + | 1 | 2 |

**Säuglingsgeschwür.** **Tafel II** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeitiges Bestehen v. Erosionen | Magen: Magen | Magen: kl. Kurvatur | Magen: gr. Kurvatur | Magen: vordere Wand | Magen: hintere Wand | Magen: Pylorusgegend | Magen: Cardia | Magen: In der Mitte | Duodenum: Duodenum | Duodenum: vordere Wand | Duodenum: hintere Wand | Duodenum: Pars horizontalis | Duodenum: Papillengegend | Duodenum: Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| scharfe Ränder | 3 1 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Im Kolon und Ileum zahlreiche tuberkulöse Geschwüre. Arrodiertes Gefäß am Geschwürsgrund. Keine Infiltration, keine Reaktion. | Archiv of Paediatrics 1909. XXVI. p. 660 |
| scharfe Ränder | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß es sich hier um ein chronisches Ulcus handelt, mit Wucherung des Bindegewebes. | Desgl. |
| scharfe Ränder | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Jahrb. f. Kinderheilkde. 1911. |
| kreisrund, trichterförmig | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | + | — | — | — | Berl. klin Wochenschrift 1908, S. 2009. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Nach dem Autor typisches Ulcus duodeni. | Ergebnisse d. Chir. u. Orthopäd. 1911. Bd. 2, Nr. 7—9. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Berl. klin. Wochenschrift 1913, Bd. 50, S. 1730. |
| — | 3 | — | + | — | — | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Ein etwas größeres Geschwür perforiert. Nach Northrup follikuläre Geschwüre. Die Schleimhaut ist mit zahlreichen kl. Ulcera bedeckt | Medical Record 1905, 8. July, p. 52. |
| — | — | + [1] | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Im Magen viel Blut. | I.-Dissert. Zürich 1904, S. 8. |
| rund | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Im unteren Darm zahlr. längsgest. größere Geschwüre. | Desgl. |
| — | — | [2] | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Etat mamelonné. | Desgl. |
| rund | — | — | + | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| 1 mm breite Randzone mit tief injizierten Gefäßen | tief | + | + | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Soor Stomatitis ulcerosa, Kephalhämatom, Eschara der Malleolen. Lobuläre Pneumonie. | Parrot: l'Athrepsie, Clinique des nouveaux-nés Paris, G. Masson. Editeur. Douzième Leçon. |
| Ränder scharf | 1 | — | + | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Im Dickdarm 2—3 kleine Geschwüre; im unteren Dünndarm ein größeres längliches Geschwür. | I.-Dissert. Zürich 1904, S. 8. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Münchner med. Wochenschr. 1910, 1. Nov., L, VII, Nr. 50: 13. Dez. 1910, Nr. 2662. |
| hammerförmig mit glatten Rändern | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Guy's Hospital Reports 1893. p. 171. |
| glatt u. scharf | 3 1-2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | + | — | — | — | An der vorderen Wand einige Ecchymosen. | — |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Zwei Ulcera perforiert. | Toulouse Médical VII, 1905. |
| scharfe Ränder | 2-3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | Berl. klin. Wochenschrift 1913, S. 593. |
| runde, glatte Ränder | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — |

[1]) zahlreiche. [2]) zahlreiche.

**Marantische**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 42 | Schmidt, W. | schlechter Ernährungszustand, Pertussis, Bronchiopneumonie | 10 Woch. | ♂ | — | — | — | + | — | 5 | — |
| 43 | Sochaczewski | Bronchiopneumonie | 5 Monate | ♀ | s. 4 Wochen | Erbrechen, Diarrhöe | — | + | — | 1 | 1 |
| 44 | Stowell, W. | (Pylorusobstruktion), Laryngismus stridulus | — | — | — | — | — | — | — | 1 | 2 |
| 45 | Torday | Pädatrophie, Pneumonie, Pylorospasmus | 10 Monate | ♂ | — | Erbrechen, Diarrhöe | — | — | — | 1 | 2 |
| 46 | Theile | Pädatrophie | 2 Monate | ♂ | seit der 8. Woche | Erbrechen, Kollaps | — | + | + | 3 | 1<br>1[1] |
| 47 | Triboulet, zit. Gallas | Pädatrophie | 1 Monat | ♂ | seit der Geburt | Erbrechen, Kollaps | — | — | — | 2 | — |
| 48 | Triboulet | Pädatrophie | $2^1/_2$ Mon. | ♂ | seit 8 Tagen | Diarrhöe, Kollaps | — | — | — | 1 | 2 |
| 49 | Vanderpoel, zit. Gallas | Pädatrophie | 10 Monate | ♂ | — | Erbrechen, Diarrhöe | + | + | — | 1 | 1 |
| 50 | Veit | — | 7 Wochen | — | seit heute | — | — | — | — | 2 | 2 |
| 51 | Weill und Gardère | Gastroenteritis | 1 Monat | — | seit der Entwöhnung (2 Wochen) | Erbrechen, Diarrhöe, Collaps | — | + | — | 1 | 1 |
| 52 | Stone | Pylorusstenose, Laryngismus stridulus | 6 Wochen | — | — | — | — | — | — | 1 | 2 |
| 53 | Ribadeau-Dumas et Levy-Fränkel | Peritonitis | 6 Monate | ♂ | plötzlich | Erbrechen | — | — | + | 1 | — |
| 54 | Holt, L. E. | Peritonitis, † im Kollaps | 3 Monate | ♀ | seit der 2. Woche | Erbrechen | — | + | — | 1 | 1 |
| 55 | Holt | Ikterus, † i. Marasmus | 2 Monate | ♂ | — | — | — | + | — | 2 | 1 |
| 56 | Holt | — | 4 Monate | ♀ | — | Erbrechen, Durchfall | — | — | — | 1 | 1-2 |
| 57 | Adriance | — | 10 Monate | — | — | Erbrechen | — | + | — | 1 | 2 |
| 58 | Holt | Marasmus | 12 Tage | ♂ | seit der Geburt | Erbrechen, Diarrhöe | — | — | — | — | — |
| 59 | Griffith | — | 6 Monate | — | seit 2 Tagen | Erbrechen, Kollaps | + | + | + | 1 | 1 |
| 60 | Duckett | Marasmus | 11 Monate | ♂ | seit einigen Stunden | Erbrechen | — | — | + | 1 | 1-3 |

[1]) (Zahl 2).

Anmerkung: Größe 1 = bis 0,5 cm, Größe 2 = bis 2 cm, Größe 3 = mehr als 2 cm.

**Säuglingsgeschwür.** **Tafel II** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeitiges Bestehen v. Erosionen | Magen | kl. Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Am Pankreas adhärent. | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | + | + | — | — | Peyersche Plaques geschwollen. | Archiv f. Kinderheilkunde 1909, S. 25. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Med. Revue New York 1905, LXVIII, 52—54. Indiana med. Rec. March 19. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | + | — | — | In der Mitte des Geschwüres eine tiefere Stelle mit Narbe. | Jahrb. f. Kinderheilkde., LXIII, S. 563. |
| rundlich, scharfe Ränder, oval, scharfe Ränder | 1<br>3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | <br>+ | + | <br>+ | + | — | — | Eig. Fall aus dem Kaiserin Augusta Vict.-Haus Charlottenburg. |
| kreisrund | — | 3 | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Observation due à l'obligeance de M. Triboulet, inédite. |
| kreisrund | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Colitis ulcerosa. | — |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Duodenum am Pankreaskopf adhärent. | Archives de Médecine des enfants 1901, p. 753. |
| — | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Deutsche med. Wochensch. 1881. |
| scharfe Ränder | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Blutgerinnsel im Duodenum (Verdacht auf Syphilis). | Pédiatrie pratique, Paris 1912, p. 112 et 113. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | New York Medical Journal 1902, p. 1038. |
| rund, scharfe Ränder | 3 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Bulletin de la Société anatomique, Paris 1911, p. 585. |
| rund, Ränder scharf | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | Im Peritoneum zahlreiche kleine Hämorrhagien. | American Journal of Diseases of Children. Fol. 6, Nr. 6, p. 381, Jahrgang 1913. |
| rund, Ränder scharf | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Okkut. Blut i. Stuhl, Schleimhaut mit Galle gefärbt. | Desgl. |
| oval, Ränder scharf | 2+ | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | loc. cit. |
| — | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | Arch. Ped. 1901, S. 227. |
| hohe, blutig infiltrierte Ränder, Geschwürsgr. v. Galle gefärbt | — | 1) | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Bis zur Muscularis reichend, unregelmäß. Form, z. Teil rund, z. T. länglich. | loc. cit. |
| | | | | | | | | | | | + | + | | | | | 1 cm oberhalb der Papille. Schleimh. d. Dünndarms st. injiziert, o. Blutg. Follikel d. Dünndarms geschwellt. | loc. cit. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | + | + | — | — | Wegen Adhärenzen keine Peritonitis. | New York, Med. Journal 1911, Sept. 16 |
| — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Oberfl. Abszesse an d. Brust. Keine Zeichen v. Peritonitis. Nekrotische Ränder. Umgebung des Geschwürs injiziert. Normale Geburt. | Edinburgh Med. chir. soc. June 1913, p. 1273. |

1) zahlreich.

Tiefe 1 = betrifft nur die Schleimhaut, Tiefe 2 = betrifft Submucosa und Muscularis, Tiefe 3 = bis zur Serosa, eventuell perforiert.

**Ulcus nach**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter in Jahren | † nach Tagen | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 3 | 19 | ♀ | — | — | + | + | + | 1 | 2 |
| 2 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng., Rumpf u. Extremitäten | 3 | 3 | ♂ | — | — | — | — | — | — | — |
| 3 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 3 | 11 | ♂ | — | — | — | — | — | 1 | 2 |
| 4 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 3 | 5 | ♀ | — | Gastralgien | + | — | + | 4 | — |
| 5 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 4 | 15 | ♂ | — | — | — | — | — | 1 | 1 |
| 6 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 4 | 19 | ♂ | — | — | — | + | + | 1 | 2 |
| 7 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 4 | 14 | ♂ | — | Gastralgien, Erbrechen | + | + | + | 1 | 2 |
| 8 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 4 | 15 | — | 6 Tage n. d. Verbrenng | — | + | + | — | einige | 1 |
| 9 | Simmonds | Ausgedehnte Verbrenng. | 4 | — | ♀ | — | — | — | — | — | mehr. kl. und 1 großes | 1-3 |
| 10 | Moynihan | Ausgedehnte Verbrenng. | 5 | 5 | ♀ | — | Kollaps | — | — | — | 2 | 2 |
| 11 | Fränkel | † einige Zeit nach einer Verbrennung | 5 | — | — | — | Erbrechen | — | — | — | einige | 1 |
| 12 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 6 | $4^1/_2$ | ♀ | — | Kollaps | — | — | + | 1 | 2 |
| 13 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng., Nephritis | 6 | 75 | ♀ | — | — | — | — | — | 3 | 2 1-2 |
| 14 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 7 | 8 | ♀ | nach 5 Tag. | Diarrhöe | + [1] | + | — | 2 | 2 1-2 |
| 15 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 7 | 8 | ♂ | nach 6 Tag. | — | — | + | — | 1 | 2 |
| 16 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 7 | 25 | ♂ | — | — | [2] | — | — | 2 | — |
| 17 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 8 | 10 | ♀ | — | Erbrechen | — | + | + | 1 | 2 |
| 18 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 8 | 35 | ♀ | — | — | — | + | — | 1 | 2-3 |
| 19 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. (Peritonitis) | 10 | 18 | ♀ | nach 10 Tag. | Gastralgien | — | — | + | 1 | — |
| 20 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 10 | 15 | ♀ | — | Gastralgien, Erbrechen | — | — | + | 2 | 2 |
| 21 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 10 | 19 | ♂ | — | Gastralgien, Erbrechen | — | + | + | 2 | 2 2 |
| 22 | Fenwick, zit. E. G. Cutler | Ausgedehnte Verbrenng. | 12 | 7 | ♀ | — | — | — | — | — | 1 | 2 |
| 23 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 13 | 12 | ♀ | — | Erbrechen | — | — | — | 1 | 2 |

[1]) sehr profus. [2]) foudroyant.

**Verbrennungen.** **Tafel III.**

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeitiges Bestehen v. Erosionen | Magen | kl. Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| kreisrund | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Pankreas am Geschwürsgrund, klaffendes Gefäß. | Guy's Hospital Reports L 1898, S. 171. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Zahlr. kleine Blutungen u. Geschwüre im Duodenum | Desgl. |
| oval | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Geschwürsgrund Serosa. | Desgl. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | 1 Geschwür perforiert. | Desgl. |
| reichliche Gefäßbildung an den Rändern | 1 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Desgl. |
| oval, scharf geschnittene Ränder | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Pankreas am Grund des Geschwürs. Art. pancr. duod. sup. arrodiert. | Desgl. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | 1 arrodiertes Gefäß, Pankreas am Grund des Geschwürs. | Desgl. |
| — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | + | — | — | + | + | — | — | Großes Geschwür im Magen mit flachem Grund u. runden Rändern. | Desgl. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Pankreas am Geschwürsgrund, arrodiertes Gefäß. | Münch. med. Wochenschrift 1898, S 434. |
| Ränder abgerundet | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + — | — | — | Boden des Ulcus vom Pankreas gebildet, Art. pancr. duod. geöffnet. Unterhalb des einen Geschwürs ein kleineres Geschwür. | St. George's Hospital |
| lineär angeordn. | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Der Autor führt die Ulcera auf das heftige Erbrechen zurück; nach seiner Auffassung ist es zufällig, daß eine Verbrennung vorausgegangen. | Münch. med. Wochenschrift 1898, S. 434. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Pankreas am Geschwürsgrund, Gefäß arrodiert. | loc. cit. |
| — | 3 1—2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + + | — | — | — | Desgl. |
| — | 3 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + — | — + | — | Pankreas am Geschwürsgrund. | Desgl. |
| scharfe Ränder | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Pankreas am Geschwürsgrund. Gefäß arrodiert. | Desgl. |
| runde Ränder | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Sehr dünner Serosaüberzug. | Desgl. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Pankreas am Geschwürsgrund. Gefäß arrodiert. | Desgl. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Desgl. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Desgl. |
| oval | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Pankreas am Geschwürsgrund, in die Bauchhöhle perforiert. | Desgl. |
| — | 3 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + — | + + | — | — | — | Desgl. |
| kreisrund | — | — | + | + | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Hochgradige Injektion der Magenschleimhaut, einige Ecchymosen d. Schleimhaut des Duodenums. | Desgl. |
| rund, aufgeworfene Ränder | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Untere Seite des Duodenums. Einige Ecchymosen auf der injizierten Magenschleimhaut. | Desgl. |

**Ulcus nach**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter in Jahren | † nach Tagen | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 14 | 6 | ♀ | — | — | — | — | — | — | — |
| 25 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 14 | 11 | ♀ | — | Erbrechen | — | — | — | 1 | 2 |
| 26 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | 15 | 14 | ♀ | — | Erbrechen | — | +[1] | — | 1 | 2 |
| 27 | Perry u. Shaw | Ausgedehnte Verbrenng. | — | 26 | ♂ | — | — | — | — | — | 1 | 2 |
| 28 | Mayer | Ausgedehnte Verbrenng. | $6^1/_2$ | — | ♀ | — | — | + | — | — | 1 | — |
| 29 | Clark | Ausgedehnte Verbrenng. Tod an Perforationsperitonitis | 10 | 17 | ♀ | — | — | — | — | + | — | — |
| 30 | Cuthbertson | Ausgedehnte Verbrenng. | 10 | 21 | ♂ | — | — | + | + | — | 2 | — |
| 31 | Carthy | Ausgedehnte Verbrenng. | 7 | 8 | ♀ | — | — | — | — | — | mehrere | — |

[1] profus.

**Anmerkung: Größe 1 = bis 0,5 cm, Größe 2 = bis 2 cm, Größe 3 = mehr als 2 cm.**

**Verbrennungen.** **Tafel III** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeitiges Bestehen v. Erosionen | Magen | kl Kurvatur | gr Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Zahlreiche Ecchymosen im Duodenum. | loc. cit. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Desgl. |
| kreisrund | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | + | — | — | Pankreas am Geschwürsgrund, arrodiertes Gefäß. | Desgl. |
| zirkulär, Ränder aufgeworfen | 2—3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | † im Coma, Thrombose der Hirnsinus. | Desgl. |
| — | 3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Icterus An der Basis des Geschwürs Pankreas und arrod. Arteria pancreat. duodenalis. | Virchow-Hirsch, Jahresberichte 1866, II, S. 133. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | British Medical Journal 1867. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Schmidts Jahrbücher Bd. 1[illegible], S. 186. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Virchow-Hirsch, Jahresberichte 1874. |

Tiefe 1 = betrifft nur die Schleimhaut, Tiefe 2 = betrifft Submucosa und Muscularis, Tiefe 3 = bis zur Serosa, eventuell perforiert.

Tuber-

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | [illegible] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Baginski | Miliartuberkulose | 5 Mon. | — | — | — | — | — | — | zahlreich | 1 |
| 2 | Still, S. F. | † tuberk. Meningitis, Miliartuberkulose | 10 Mon. | ♂ | seit 4 Wochen | — | — | — | — | mehrere | 1 |
| 3 | Barlow, zit. E. G. Cutler | Krämpfe u. Koma, allg. Tuberkulose | $1^3/_4$ J. | ♀ | — | — | — | — | — | 5 | 1 |
| 4 | Rehn | Allgemeine Tuberkulose (Leber, Milz, Nieren und Meningitis tbc.), verkäste Bronchialdrüsen | $1^3/_4$ J. | — | — | — | — | — | — | 2 | 1 |
| 5 | Perkel | Miliartuberkulose, Meningitis tbc. | 2 J. | ♂ | seit 3 Monaten | — | — | — | — | einige | 2 |
| 6 | Still, S. F. | Beginnende Bauchfelltuberkulose und Perforationsperitonitis v. einem Ulcus ilei | $2^1/_2$ J. | ♂ | — | Erbrechen | — | — | — | 1 | 2 |
| 7 | Perry und Shaw | Tuberkul. d. Pulm., verkäster Leberabszeß im Kolon. Tuberkul. Geschwüre, verkäste Mesenterialdrüse | 3 J. | ♀ | — | Diarrhöe | — | + | — | 1 | — |
| 8 | Still, S. F. | Tuberk. Peritonitis, Ascites | $3^1/_2$ J. | ♂ | — | Erbrechen | — | — | — | 1 | 1 |
| 9 | Still, S. F. | Tuberk. Meningitis, tuberk. Peritonitis | $3^1/_2$ J. | ♀ | — | — | — | — | — | 1 | 1 |
| 10 | Machon | Lungentuberkulose | $3^1/_2$ J. | ♂ | — | — | — | — | — | [1] | — |
| 11 | Perkel | Meningitis tbc. | 4 J. | ♂ | — | — | — | — | — | 1 | 2 |
| 12 | Talamon, zit. Comby | Lungen- u. Darmtuberkulose | $4^1/_2$ J. | ♀ | — | Erbrechen, Diarrhöe | — | — | — | 7 | — |
| 13 | Kundrat | — | 5 J. | ♂ | — | — | [2] + | — | — | 1 | 1 |
| 14 | Perkel | Lungentuberkulose, Miliartuberkulose | 6 J. | ♂ | — | Kollaps | — | — | — | 1 | 2 |
| 15 | Bignon, J., zit. Comby | — | $6^1/_2$ J. | ♂ | — | — | [3] + | — | — | 2 | — |
| 16 | Still, S. F. | Allg. Tuberkulose, Peritonealtuberk. | 9 J. | ♂ | — | — | — | — | — | 1 | 3 |

[1]) einige tuberkulöse Geschwüre am Pylorus und Duodenum.
[2]) tödlich. [3]) foudroyant.

**kulose.** **Tafel IV.**

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeit. Bestehen von Erosionen | Magen | kl Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | 1—2 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Am Magenfundus. | Baginski, Lehrbuch der Kinderkrankheiten. |
| annähernd rund, verdickte Ränder | 2 | — | + | + | — | — | — | [1]) | — | — | — | — | — | — | — | — | 4 tuberkul. Ileumgeschwüre, keine Tuberkel, keine Riesenzellen, aber zahlreiche Tuberkelbazillen. | Transactions of the path. Society of London 1899, 73, 83. |
| oval, Ränder unterminiert | 3 | — | — | — | + | + | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | 7,5 cm vom Pylorus miliäre Tuberkel auf der Magenschleimhaut; in andern Organen zahlreiche miliäre Tuberkel. | Boston Med. and Surg. Journal, vol. CLI, p. 367, 402. |
| | | — | + | — | + | — | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | | |
| trichterförmig, Ränder eingefaltet | 3 | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | Im Magen keine Tuberkel, aber i. d. andern Organen. | Jahrb. f. Kinderheilkunde, N. F. 7. |
| | 1 | — | — | — | + | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | |
| oval | 1—2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | loc. cit. |
| verdickte Ränder, länglich, parallel zur Magenachse | — | — | + | + | — | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Miliäre, käsige Tuberkel; 1 Tuberkel an der Serosa, außerhalb des Geschwürs. | loc. cit. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | + | — | + | — | loc. cit. |
| unregelmäßig | 2—3 | — | + | + | — | — | + | + | [2]) | — | — | — | — | — | — | — | Ulceration v. untern Ileum u. vom Kolon der untern Ileocökalklappe. Magen und Leber adhärent. Verkäste Mesenterial- u. Mediastinaldrüsen. Mikroskopisch: Rundzelleninfiltration, Riesenzellen, Tuberkelbazillen u. subseröse Tuberkel. | loc. cit. |
| rund, verdickte Ränder | 2 | + | + | — | — | — | + | [3]) | — | — | — | — | — | — | — | — | Magen u. Leber adhärent. 1 hämorrhagische Erosion im Ileum, 9 Ulcerationen anderswo. Rundzelleninfiltration. Riesenzellen, Tuberkelbazillen zweifelhaft. | loc. cit. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Revue médicale de la Suisse romande 1887, S. 338. |
| — | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Duodenum injiziert. | loc. cit. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Histologische Untersuchung durch Balzer. Magen sehr dilatiert. | Traité des maladies de l'enfance. |
| wallartig aufgeworfene, unterminierte Ränd. | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Arrodiertes Gefäß. | Handb. f. Kinderkrankheiten. |
| Ränder scharf | 2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | loc. cit. |
| — | — | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | loc. cit. |
| rund, verdickte Ränder | 2 | — | — | + | — | — | + | + | + | [4]) | — | — | — | — | — | — | Viele Geschwüre im Dick- und Dünndarm. | loc. cit. |
| | 3 | — | — | — | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | | |

[1]) 1,5 cm vom Pylorus. [2]) 4 cm vom Pylorus. [3]) 1,5 cm unterhalb der Cardia.
[4]) der Magen ist an der Stelle adhärent; schmale, kleine Narbe.

**Tuber-**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter Jahre | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17 | Ewald | — | 10 | — | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 18 | Perkel | Chirurg. Tuberkulose, Sepsis | 10 | ♂ | — | — | — | — | — | einige | [1]) |
| 19 | Cazin, zit. Comby | Lungentuberkulose, Peritonitis | $10^{1}/_{2}$ | ♀ | — | — | — | + | + | 1 | — |
| 20 | Perry und Shaw, zit. Moynihan | Phthisis pulm. | 11 | ♂ | — | — | — | — | — | 1 | 2 |
| 21 | Eröß, zit. Stowell | Miliartuberkulose | 12 | ♀ | — | — | — | — | + | 3 | 2<br>1 |
| | | | | | Fälle | | | | | | |
| | Barthey und Rilliet | Tuberkulose anderer Organe und im Darm | $1—2^{1}/_{2}$ | ♂ | 4 | — | — | — | — | — | — |
| | | | $3—5^{1}/_{2}$ | ♂ | 6 | — | — | — | — | — | — |
| | | | $3—5^{1}/_{2}$ | ♀ | 5 | — | — | — | — | — | — |
| | | | $6—10^{1}/_{2}$ | ♂ | 3 | — | — | — | — | — | — |
| | | | $6—10^{1}/_{2}$ | ♀ | 2 | — | — | — | — | — | — |
| | | | $11—15^{1}/_{2}$ | ♀ | 1 | — | — | — | — | — | — |

**Vergleichende Tabelle von den**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 0—1 | Jahr | ♂ | 1 | Fall |
| 0—1 | „ | — | 1 | „ |
| $1—2^{1}/_{2}$ | „ | ♂ | 2 | Fälle |
| $1—2^{2}/_{2}$ | „ | ♀ | 1 | Fall |
| $1—2^{1}/_{2}$ | „ | — | 1 | „ |
| $3—5^{1}/_{2}$ | „ | ♂ | 4 | Fälle |

[1]) zwei größere und einige kleinere Geschwüre.

**Anmerkung.** Größe 1 = bis 0,5 cm, Größe 2 = bis 2 cm, Größe 3 = mehr als 2 cm.

**kulose.** **Tafel IV** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeit. Bestehen von Erosionen | Magen: Magen | Magen: kl. Kurvatur | Magen: gr. Kurvatur | Magen: vordere Wand | Magen: hintere Wand | Magen: Pylorusgegend | Magen: Cardia | Magen: In der Mitte | Duodenum: Duodenum | Duodenum: vordere Wand | Duodenum: hintere Wand | Duodenum: Pars horizontalis | Duodenum: Papillengegend | Duodenum: Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 2 Kinder | Eulenburgs Encyclopédie, 4. Aufl., Bd. 8, S. 852: 2 Kinder. |
| zum Teil scharf begrenzte Ränder u. zum Teil weit untermin. | — | — | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Einige kl. Geschwüre dreieckig, z. T. quergestellt. Auf dem Geschwürsgrund thrombosierte Gefäße. | loc. cit. |
| rund | — | — | + | — | — | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | In und um das Geschwür einige Tuberkel. | loc. cit. (l'Union médicale 1881, Nr. 1—6). |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Im Duodenum, Dünn- und Dickdarm zahlreiche Geschwüre. | loc. cit. |
| kleinere Geschw. größ. Geschwür perforiert | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Eröß glaubt nicht an Tuberkulose. | loc. cit. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | In einem dieser Fälle war 1 Tuberkel in der Schleimhaut vorhanden; es ist nicht angegeben, in welchem Alter. | Handb. d. Kinderkrankheiten von E Barthey und F. Killiet, Bd. 8, S. 998 ff. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |

**21 zusammengestellten Fällen.**

3— 5½ Jahr ♀ 3 Fälle
6—10½ „ ♂ 4 „
6—10½ „ ♀ 1 Fall
6—10½ „ — 1 „
11—15½ „ ♂ 1 „
11—15½ „ ♀ 1 „ .

Tiefe 1 = betrifft nur die Schleimhaut, Tiefe 2 = betrifft Submucosa und Muscularis, Tiefe 3 = bis zur Serosa, eventuell perforiert.

**Sekundäre Geschwürsbildungen**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Starb nach | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Nauwerk u. Flitzen | Mutter 4 Wochen vor der Geburt heftigen Durchfall u. Erbrechen. Kind macht bei der Geburt einen schwerkranken Eindruck. Otitis med. duplex purul. | — | 36 Std. | ♀ | — | — | — | — | — | zahlreich | — |
| 2 | Baginski | Pemphigus neonatorum | — | 14 Tg. | ♀ | — | — | — | — | — | multipel | 1 |
| 3 | Baginski | Pemphigus neonatorum | — | 14 Tg. | ♀ | — | — | — | — | — | { 1 einige | 3 1 } |
| 4 | Hibbard, zit. E. G. Cutler | Diphtherie | 3 Mt. | 14 Tg. | — | — | Erbrechen, Diarrhöe | — | — | — | 2 | 3 |
| 5 | Borland | Ekzem, Impetigo | 8 Mt. | — | ♂ | nach einigen Monaten | Kollaps | + | — | + | 1 | 1–2 |
| 6 | Fenwick, zit. Stowell | Noma u. Varizellen | 1 J. | 20 Mt. | — | — | — | — | — | — | 2 | — |
| 7 | Reimer | Masern, Peritonitis | $3^1/_2$ J. | — | ♀ | — | Gastralgien, Erbrechen, Diarrhöe | + | + | — | 1 | 3 |
| 8 | Perkel | Masern | 4 J. | — | ♂ | plötzlich | Kollaps | — | — | — | zahlreich | 1 |
| 9 | Perry u. Shaw | Milzbrand d. Mundschleimhaut | 4 J. | 14 Tg. | ♂ | — | Diarrhöe, Kollaps | — | — | — | zahlreich | — |
| 10 | Cutler, E. G. | Scharlach, lokale Perforationsperitonitis. Krankhaftes Kind ohne Appetit | 5 J. | — | ♂ | — | Diarrhöe, Erbrechen | — | — | + | 1 | 2 |
| 11 | v. Guntz, zit. Stowell | Scharlach | 5 J. | — | ♂ | — | Gastralgien, Erbrechen | + | + | + | 1 | 2 |
| 12 | Fenwick, zit. Stowell | Pneumonia acuta, rechts | 10 J. | † | ♂ | — | — | — | — | — | 2 | { 2 2 } |
| 13 | Leith, zit. Stowell | Pneumonie, Perikarditis Pneumothorax | 10 J. | — | ♀ | — | — | — | — | + | 1 | — |
| 14 | Perry u. Shaw | Coxitis, Excision des Femurkopfes | 12 J. | 10 Tg. | ♀ | gleich nach der Operation | Erbrechen | — | + | + | 2 | { 2 2 } |
| 15 | Fenwick, zit. Stowell | Typhus abdominalis | 13 J. | $4^1/_2$ W. | ♀ | — | — | + | — | — | zahlreich | 2 |
| 16 | Perry u. Shaw | Polyarthritis acuta | 13 J. | — | ♀ | — | — | — | — | — | 1 | 2 |
| 17 | Perkel | Osteomyelitis | 14 J. | — | ♂ | — | — | — | — | — | zahlreich | 1–2 |
| 18 | Simmonds | Pneumonie, Nephritis | 8 J. | — | ♂ | — | — | — | — | — | zahlreich | 2–3 |

**nach Infektionen.** **Tafel V.**

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeit. Bestehen von Erosionen | Magen: Magen | Magen: kl. Kurvatur | Magen: gr. Kurvatur | Magen: vordere Wand | Magen: hintere Wand | Magen: Pylorusgegend | Magen: Cardia | Magen: In der Mitte | Duodenum: Duodenum | Duodenum: vordere Wand | Duodenum: hintere Wand | Duodenum: Pars horizontalis | Duodenum: Papillengegend | Duodenum: Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| — | — | +[1] | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Im Anfangsteil des Jejunum einige kleine Erosionen. Im Leichenblut hoch virulente Paratyphusbacillen u. Bacterium coli. | Münchner med. Wochenschrift 1908, Seite 1217. |
| — | 1 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Über den ganzen Magen verteilt. | Lehrb. f. Kinderkrankheiten. |
| — | 1 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Über den ganzen Magen verteilt. | Desgl. |
| ellipt., prominente Ränder, fest und unterminiert | 2 | — | + | — | + | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Zahlreiche punktförmige Blutungen in der Schleimhaut. Mikroskopisch starke kleinzellige Infiltrationen, kein entzündliches Granulationsgewebe. An zahlreichen Stellen sind die Blutgefäße mit hyalinen Thromben verstopft. | loc. cit. |
| rund | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | + | — | — | — | Lancet 1903, p. 1084—1086. |
| Ränder scharf | — | — | + | + | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | loc. cit. |
| rund. Ränder scharf | 3 | — | — | + | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Einige linsen- bis talergr. Ecchymosen. 1—2 Monate vorher hatte das Kind einen Magendarmkatarrh durchgemacht. Magen an der Stelle am Pankreaskopf adhärent. | Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 10. 1876. VII, S. 289. |
| mit Kruppmembranen überdeckte Substanzverluste | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Schleimhaut geschwollen, injiziert. 12 punktförmige überdeckte Substanzverluste. | Jnaug.-Dissert. Zürich 1904. |
| dunkelbraun u. trockene, erhabene runde Zacken (hämorrhagische Erosionen) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | loc. cit. |
| elliptisch, Ränder aufgeworfen | — | — | + | — | + | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Hintere Magenwand am Querkolon adhärent. | Boston Med. and Surg. Journal, vol. CLI, S. 367, 402. |
| — | 3 | — | — | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Adhärent am Colon transversum. | loc. cit. |
| scharfe Ränder | 3 | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Auf dem Grund des einen Geschwürs ein arrodiertes Gefäß. | loc. cit. |
| — | 3 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Diaphragma perforiert. Magen an Milz adhärent. Staphylococcus pyogenes aureus in Reinkultur. | loc. cit. |
| Ränder nicht verdickt | {3, 3} | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Auf dem Geschwürsgrund 1 Gefäß arrodiert. | loc. cit. |
| Ränder dünn u. unterminiert | 2—3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Vordere Magenwand an Leber adhärent. Zahlr. typische typhöse Geschwüre im Magen u. Dünndarm. | loc. cit. |
| — | 1—2 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | loc. cit. |
| unregelmäßig gestaltet | — | — | — | + | — | + | + | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | loc. cit. |
| — | 1—3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Kleinzellige Infiltrationen. | Münchner med. Wochenschrift, 1898, S. 434. |

[1]) zahlreich im Magen.

**Sekundäre Geschwürsbildungen**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter | Starb nach | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 19 | Motrecht | perforierte Appendicitis mit eitriger Peritonitis | 7 J. | — | ♀ | — | — | — | + [1]) | — | 3 | { 2 2 2 |
| 20 | Charlot, zit. Dieulafoy | Appendicitis acuta, Operation n. 5 Tagen | 8 J. | — | ♂ | — | — | — | + [2]) | — | — | — |
| 21 | Charlot, zit. Dieulafoy | Appendicitis, Operation n. 3 Wochen | 8½ J. | — | ♂ | — | Erbrechen, Diarrhöe | — | — | — | — | — |
| 22 | Charlot, zit. Dieulafoy | Appendicitis, Operation n. 3 Tagen | 9 J. | — | ♂ | — | Erbrechen, Diarrhöe | + [3]) | — | — | — | — |
| 23 | Dieulafoy | Appendicitis acuta, Operation n. 42 Stdn. Diffuse eitrige Peritonitis | 10 J. | — | ♀ | — | — | + [4]) | — | — | 1 | — |
| 24 | Watson-Cheyne, zit. Lasnier | Laporatomie. Appendix entzündlich gereizt, entfernt | 13 J. | — | ♂ | seit einigen Tagen | Gastralgien, Kollaps | — | — | + | 1 | 1 |
| 25 | Guyot u. Carles zit. Dieulafoy | Appendicitis, Operation am 6. Tage | 14 J. | — | ♂ | — | — | + [5]) | — | — | — | — |
| 26 | Kirmisson zit. Dieulafoy | Appendicitis, Operation am 6. Tage | — | — | — | — | — | + [6]) | — | — | 1 | — |

[1]) tödlich. [2]) einigemal profus. [3]) am nächsten Tag. [4]) profus. [5]) nach einigen Stunden. [6]) nach einigen Stunden.

**Anmerkung.** Größe 1 = 0,5 cm, Größe 2 = bis 2 cm, Größe 3 = bis 3 cm und mehr.

**Ur-**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter Jahre | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl d. Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Kuttner, L. | Kolitis pseudomembranacea, Nephritis parenchymatosa | 4 | ♀ | — | Erbrechen, Diarrhöe | + | + | — | 3 | 2 |
| 2 | Imerwohl | Malaria | 5 | ♀ | mit dem Auftreten der Urämie | — | + | — | — | 1 | 3 |
| | Löhr, Wilh. | Kind trank Salzsäure | 16 | ♀ | — | Erbrechen, Gastralgien | + | — | — | — | — |

**Anmerkung.** Größe 1 = bis 0,5 cm, Größe 2 = bis 2 cm, Größe 3 = mehr als 2 cm.

**nach Infektionen.** **Tafel V** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeit. Bestehen von Erosionen | Magen: Magen | Magen: kl. Kurvatur | Magen: gr. Kurvatur | Magen: vordere Wand | Magen: hintere Wand | Magen: Pylorusgegend | Magen: Cardia | Magen: In der Mitte | Duodenum: Duodenum | Duodenum: vordere Wand | Duodenum: hintere Wand | Duodenum: Pars horizontalis | Duodenum: Papillengegend | Duodenum: Unterh. d Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| schmal, scharfrandig kreisrund | 2 | — | + | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | Nach Motrecht kein Zusammenhang mit Appendicitis. Am Grund arrodierte Arterie. | Münchner med. Wochenschrift, Bd. 49, 2. 1902, S. 1440. |
| | 2 | | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | | |
| | 2 | | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | | |
| — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Auf der Magenschleimhaut zahlreiche zum Teil stecknadelkopfgroße hämorrhagische Erosionen. | Clinique de L'Hotel-Dieu. |
| — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Auf der Schleimhaut zwei große hämorrhagische Erosionen. | Clinique de L'Hotel-Dieu. |
| — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Zahlreiche punktförmige Erosionen. | Clinique de L'Hotel-Dieu. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Clinique de L'Hotel-Dieu. |
| — | — | — | — | — | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | Bei zweiter Operation Ulcus übernäht, Peritoneum drainiert. Heilung n. 1 Monat. | loc. cit. |
| — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Einige Ecchymosen. | loc. cit. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | loc. cit. |

Tiefe 1 = betrifft nur die Schleimhaut, Tiefe 2 = betrifft Submucosa und Muscularis, Tiefe 3 = bis zur Serosa, eventuell perforiert.

**ämie.** **Tafel VI.**

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeit. Bestehen von Erosionen | Magen: Magen | Magen: kl. Kurvatur | Magen: gr Kurvatur | Magen: vordere Wand | Magen: hintere Wand | Magen: Pylorusgegend | Magen: Cardia | Magen: In der Mitte | Duodenum: Duodenum | Duodenum: vordere Wand | Duodenum: hintere Wand | Duodenum: Pars horizontalis | Duodenum: Papillengegend | Duodenum: Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| rund | 2—3 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Berliner klin. Wochenschrift 1908, 45, S. 2009. |
| wulstige Ränder | — | + | + | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Archiv für Kinderheilkunde 48, 1906, S. 321. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Dauerndes Erbrechen, 9 Tg. nach der Verätzung Narbe als Zeichen ausgeheilter Ulcerationen. Gastro-Enterostomie retro-colica posterior. Dauerheilung. | Zeitschrift f. Chir. 1916, 137. |

Tiefe 1 = betrifft nur die Schleimhaut, Tiefe 2 = betrifft Submucosa und Muscularis, Tiefe 3 = bis zur Serosa, eventuell perforiert.

**Ulcus chronicum**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter Jahre | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl der Geschwüre | [illegible] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Theile | — | 2 | ♀ | seit 1 Mon. | Erbrechen | + | — | — | 1 | |
| 2 | Colgan, zit. E. G. Cutler | — | $2^1/_2$ | ♀ | plötzlich | — | — | — | + | 1 | — |
| 3 | Goldin, zit. Lasnier | Chronische Gastritis | $2^1/_2$ | ♀ | plötzlich | Diarrhöe | — | — | — | 1 | |
| 4 | Donné, zit. Lasnier | — | 3 | ♀ | vor 5 Woch. | Erbrechen, Diarrhöe | + | + | — | 1 | 2 |
| 5 | Pielsticker | — | 4 | ♀ | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 6 | Bechtold | Peritonitis | 5 | ♀ | seit 5 Mon. | Gastralgien, Kollaps | — | — | + | 1 | 3 |
| 7 | Kranhals, zit. Collin | — | 5 | ♂ | — | Gastralgien, Diarrhöe, Kollaps | + | + | + | 2 | 2<br>2 |
| 8 | Adler, Harry | — | 8 | ♀ | vor 10 Wch. | Gastralgien, Diarrhöe, Erbrechen | + | — | — | — | |
| 9 | Malinowsky | — | 8 | ♀ | — | — | + | + | — | — | — |
| 10 | Stowell | Anämie | 8 | ♀ | seit 1 Tg. | Gastralgien, Erbrechen, Kollaps | — | — | + | 2 | — |
| 11 | Buzzard, zit. Lasnier | Perforationsperitonitis | 9 | ♀ | plötzlich | Erbrechen, Kollaps | — | — | + | 1 | — |
| 12 | Ewald | — | 9 | ♀ | — | — | — | — | + | 1 | – |
| 13 | Barker, zit. Stowell | — | 10 | ♂ | seit 3—4 Wochen | Erbrechen, Kollaps | — | — | + | 4 | — |
| 14 | Rütimeyer | — | 10 | ♂ | — | — | — | — | — | zahlreich | 1 |
| 15 | Hamann, zit. Collin | Bis daher symptomlos verlauf. Ulcus. Perforationsperitonitis | 10 | ♂ | — | Erbrechen, Kollaps | — | — | + | 1 | – |
| 16 | Biedert, zit. Jacobi | — | 12 | ♀ | — | — | + | — | + | 1 | — |
| 17 | Eiselsberg, zit. Stowell | — | 12 | ♀ | seit 1 Jahr | — | + | — | — | 1 | – |

**Tafel VII.**

| | | | | | .tur | .e Wand | .tere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | — | — | — | — | — | — | — | Muscularis des Magens verdickt von der Pars-pylorica an bis in den Anfang des Duod. In der Pylorusgegend gr., ausgedehntes, die Muscularis durchsetzendes Geschwür, im Grunde Granulationsgewebe mit reichlichen Gefäßen. Die Umgebung des Ulcus ist von Bindegewebszügen u. reichlichen Lymphocyten durchsetzt. Pylorusresektion nach der Kocherschen Methode. Heilung. | — |
| | | | | | | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | An einigen Stellen verdickte Magenwand. | Boston Medic. and Surgical Journal, vol. CLI, p. 367. 402. |
| | | — | — | — | + | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | Verdickte Magenwandung. | Medical News Philadelphia 1892. |
| | 1 | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Traité pratique et clinique des maladies de l'enfance, t. 1, p. 883. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | Typisches peptisches Ulcus. | Münchener med Wochenschrift 57, 1910. S. 2662. |
| rund, trichterförmig, glatte Ränder | 3 | — | + | — | + | ¹) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Magen an d. Flexura dextr. des Kolons u. a. Milz adhärent. | Jahrbuch für Kinderheilkunde 60, 3. Folge, 10. Bd., Heft 1; 1904, 1. Juli. |
| treppenförmig, rund, glatte Ränder<br>rund | 3<br>2 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | An der Leber adhärent. | Inaug.-Dissert. Paris 1894. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Okkultes Blut; schmerzhaft. Epigastrium 4 Tage lang. | American Journal of med Science, CXXXIII. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Gazeta Lekarska 1886, Nr. 26. |
| — | 3 | — | + | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Medical Rec. W. Stowell, 1905. 8. July, p. 52. |
| trichterförmig, rund mit verdicktenRänd. | 3 | — | — | + | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Gesundes Kind. Kein Anhaltspunkt f. d. Ätiologie. | Path. soc. trans., vol. VII, p. 84. |
| — | 1 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Eulenburgs Encyclopédie, 4. Aufl., Bd. 8, S 852. |
| — | — | — | + | ²) | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | loc. cit. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Geographische Verbreitung und Diagnose des Ulcus ventriculi rotundum. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | + | — | Medical News Philadelphia 1891, 131. |
| — | 1 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | In der 12 Auflage sein. Textbuches (Biedert). |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Pylorus am Dünndarm adhärent, für den kl. Finger nicht durchlässig. Operation und Heilung. | loc. cit. |

¹) Fundusgegend. ²) zwei davon perforiert.

**Ulcus chronicum**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter Jahre | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl der Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | Soheuer, zit. Jacobi | — | 12 | ♀ | — | — | — | — | + | 1 | — |
| 19 | Kresnobjow, zit. D'Espine | — | 12 | ♀ | — | Erbrechen | — | — | — | 1 | — |
| 20 | Rufz, zit. Lasnier | Perforationsperitonitis | 13 | ♀ | plötzlich | Kollaps | — | — | + | 1 | 3 |
| 21 | Rilliet u. Barthez | Tödliche Peritonitis durch Perforation | 13 | ♀ | plötzlich | Kollaps | — | — | + | 1 | 3 |
| 22 | Theile | Beginnende Peritonitis | 13 | ♀ | vor 4 Mon. | — | — | — | + | 1 | 1 |
| 23 | Bichat, zit. Cheinisse | — | 14 | ♀ | — | — | — | — | + | — | — |
| 24 | v. Cackowic | — | 14 | ♂ | seit 6 Jahr. | Gastralgien seit 7 Jahr. | — | — | — | — | — |
| 25 | Dreschfeld, zit. Stowell | — | 14 | ♀ | — | Gastralgien | + | + | — | 1 | — |
| 26 | Sidey, zit Jacobi | — | 14 | ♂ | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 27 | Verliac, zit. Lasnier | Dopp. Pylorusstenose, kaum für den kleinen Finger durchlässig. Tödl. Hämatemese | 14 | ♂ | seit 2 Jahr. | Gastralgien, Erbrechen | — | + | + | 5 | 2<br>3 |
| 28 | Imfeld | Perforationsperitonitis | 15 | ♂ | etwa seit 3 W., stärk. s. einig. Tg. | Gastralgie, Erbrechen | — | — | + | 1 | 2 |
| 29 | Theile, Fall Schanzlin | Pylorusstenose | 15 | ♂ | vor 3 Mon. | Erbrechen | + | — | — | — | 2 |
| 30 | Andersen, zit. Stowell | — | 16 | ♀ | seit 3 Woch. | Gastralgien nach d. Essen | — | — | + | 1 | — |
| 31 | Bennett, zit. Stowell | Perforationsperitonitis | 16 | ♀ | 18 Mon. | Gastralgien nach d. Essen | — | + | — | 1 | — |
| 32 | Cackowic | — | 16 | ♂ | — | Erbrechen seit 3 Jahren, Gastralgien seit 6 Jahren | — | — | — | — | — |
| 33 | Hume | — | 16 | ♀ | — | — | — | — | + | — | — |
| 34 | Keays, zit. Stowell | — | 16 | ♀ | — | — | — | — | + | 2 | — |
| 35 | Chwosteck, zit. Jacobi | Allgem. Entwicklungsstörung; Hauptsymptome mit 4 Jahren, nachher klin. geheilt, in letzter Zeit von neuem ausgebrochen | 18 | ♂ | mit 4 Jahr. | Gastralgien, Erbrechen | — | — | — | 2 | 3<br>3 |
| 36 | O'Farell, zit. Bechtold | — | unbest. | — | — | — | — | — | + | 1 | — |
| 37 | Gennrich, zit. Cade | — | unbest. | — | — | — | — | — | + | 1 | — |
| 38 | Hecker u. Buhl, zit. Cade | — | unbest. | — | — | — | — | — | — | 1 | — |
| 39 | Hecker u. Buhl, zit. Cade | — | unbest. | — | — | — | — | — | — | 1 | — |

**simplex.** **Tafel VII** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeit. Bestehen von Erosionen | Magen | kl. Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | 1 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Allgemeine Wiener med. Zeitschrift, XIV, 1869, S. 336. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Traité pratique des maladies de l'enfance, Okt 1904. |
| Ränder verdickt, abgerundet | 3 | — | — | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | Vielleicht doch Tbc.? | Gazette médicale 1843, S. 673. |
| — | — | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Traité clinique et pratique des maladies des enfants. Paris 1861. |
| — | 3 | — | + | + | — | + | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Ulcus übernäht, Drain eingelegt. Glatter Verlauf. Heilung. | — |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | Operiert und geheilt. | Semaine médicale 1913. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Fixierte Pylorusstenose, operiert und geheilt. | Archiv für klin. Chirurgie Bd. 98, 1912, S. 301. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Albecks System of med 1877, vol. 3, p. 518. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Erosion of the inner court of the stomach. | New York medical Journal 1909, XC, 837—840. |
| halbkreisförmig | 3 | — | — | — | + | — | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | Zahlreiche Narben u. fibröse Verdickung d Magenwand. Magen an Milz, Leber, Kolon adhärent. | Bulletin de la soc. anat., Paris 1865, p. 62. |
| oval | — | — | — | — | + | — | + | + | — | [1] | — | — | — | — | — | — | | |
| Ränder infiltriert | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | + | — | — | Operation. Heilung, nach 2 Monaten noch starke Hyperchlorhydrie. | Zeitschrift für kl. Chirurgie 1911, S. 110. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | + | — | — | Gastroenterostomia, retrocolica posterior. Heilung. | — |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | loc. cit. |
| — | 3 | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Operation. | loc. cit. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Operiert und geheilt. | Archiv für klin. Chirurgie, Bd. 98. |
| — | 3 | — | + | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Operiert und geheilt. | Ch. G. Lancet, Bd. II, S. 1345. |
| — | 3 | — | + | — | — | + | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | loc. cit. |
| scharfe Ränder | 3 | — | — | — | — | — | — | + | + | [2] | — | — | — | — | — | — | Die Erscheinungen traten im 4. Jahre im Anschluß an eine Erfrierung auf. | New York medical Journal 1909, p. 1887. |
| scharfe Ränder | 3 | — | — | — | — | — | — | + | + | [3] | — | — | — | — | — | — | | |
| ringförmig | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | Jahrbuch für Kinderheilkunde 60, 3. Folge, Heft 1, Juli 1904. |
| ringförmig | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Revue mensuelle des maladies de l'enfance. Tome XVI, 1898. |
| — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | Desgl. |
| — | 3 | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Desgl. |

[1]) vernarbte doppelte Striktur.

[2]) an der Leber adhärent.

[3]) am Pankreaskopf adhärent und vernarbt.

**Ulcus chronicum**

| | Autor | Andere bestehende Krankheit | Alter Jahre | Geschlecht | Seit wann Symptome | Klinische Symptome | Hämatemese | Melaena | Perforation | Zahl der Geschwüre | Größe d. Geschwüre |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 40 | Rotch | — | 1 | ♀ | — | — | — | — | + | — | — |
| 41 | Rutimeyer | Peritonitis apostematosa | 6 | ♂ | — | — | — | — | — | einige | — |
| 42 | Löhr | Peritonitis | 9 | ♀ | seit 8 Tg. | Erbrechen, Kollaps, Gastralgien | — | — | + | 1 | 2 |
| 43 | Löhr | — | 14 | ♀ | seit einigen Jahren | Erbrechen | — | — | — | 1 | — |

Anmerkung. Größe 1 = bis 0,5 cm, Größe 2 = bis 2 cm, Größe 3 = bis 3 cm und mehr.

**simplex.** **Tafel VII** (Fortsetzung).

| Form der Geschwüre | Tiefe | Gleichzeit. Bestehen von Erosionen | Magen | kl. Kurvatur | gr. Kurvatur | vordere Wand | hintere Wand | Pylorusgegend | Cardia | In der Mitte | Duodenum | vordere Wand | hintere Wand | Pars horizontalis | Papillengegend | Unterh. d. Papille | Bemerkungen | Ort und Zeit der Veröffentlichung |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Magen | | | | | | | | Duodenum | | | | | | | |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Baginsky, Lehrbuch d. Kinderkrankheiten. |
| einige weißliche bis mandelgroß. Schleimhautnarben | — | — | + | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | L. Rutimeyer, Üb. d. geographische Verbreitung und die Diagnose des Ulcus ventriculi rotundum. 1906. Verlag von S. F. Bergmann. |
| rund | 3 | — | + | + | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Magen und Leber durch Adhäsion verklebt. Operation u. Tod am gleichen Tage. | Chir. Klinik, Kiel. |
| — | — | — | + | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | Perigastrische Verwachsungen, bes. am Pylorus. Gastroenterostomie. Heilung. | Zeitschrift f. Chir. 137, 1916. |

Tiefe 1 = betrifft nur die Schleimhaut, Tiefe 2 = betrifft Submucosa und Muscularis, Tiefe 3 = bis zur Serosa, eventuell perforiert.

# IX. Das v. Pirquetsche System der Ernährung.*)

Von

**B. Schick-Wien.**

Die Ernährungslehre war vor dem Kriege eine Wissenschaft, deren Ergebnisse unbewußt ohne eigentliches Verständnis in die Bevölkerung eingedrungen waren. In einseitiger Überschätzung und Nachsprechen ärztlicher Verordnungen wurden Milch, Butter und Fleisch als nahrhaft geschätzt. Die Ärzte interessierten sich für das Ernährungsproblem meist nur bei Magen, Nieren- und Stoffwechselkrankheiten, hier mehr vom qualitativen Standpunkt und dann bei Abmagerungs- und Mastkuren. Die Ernährung des gesunden Menschen war jedem selbst überlassen, die Nahrungsmittel waren so reichlich, der Preis einfacher Nahrungsmittel so niedrig, daß das Gespenst der Unterernährung, des Hungers kaum je in Frage kam.

Im Krieg ist es anders geworden. Für die Zusammenstellung der täglichen Nahrung ergeben sich täglich neue Schwierigkeiten. Zu den übrigen Sorgen des Haushaltes gesellt sich das beschämende Gefühl der Unwissenheit in der für die Familie so wichtigen Ernährungsfrage. Die Ernährungslehre ist in den Brennpunkt des allgemeinen Interesses gelangt. Jeder Mensch hat heute bas Bedürfnis zu wissen, mit welchen Nahrungsmitteln er sich ernähren kann und wieviel er von diesen zu seiner Lebenserhaltung braucht. Die Ernährungslehre muß ein integrierender Bestandteil des Volkswissens werden. Soll sie das werden, dann muß sie in eine so einfache Form gebracht werden, daß nicht nur der Arzt, sondern jeder Mensch sie erfassen kann.

Sind diese Bedingungen bei der jetzigen Fassung der Ernährungslehre gegeben? Wir müssen die Frage verneinen. Die glänzenden Tatsachen der Ernährungslehre, allen voran die energetische Betrachtungsweise, die Ernährung nach der Oberfläche, die kalorische Bewertung der Nahrungsmittel, die Ergebnisse der Stoffwechselversuche usw., Entdeckungen, die dem Chaos in der Ernährungsfrage ein Ende machten, sie sind nur von relativ wenigen Menschen so erlernt worden, daß sie in die Praxis umgesetzt werden konnten.

Die für die Praxis so wichtige Kalorienlehre ist schwierig zu popularisieren, die Schwierigkeit liegt in dem Begriff der Kalorie. Die Vorstellung des physikalischen Begriffes der Wärmemenge, die not-

*) v. Pirquet, System der Ernährung, Berlin, Julius Springer.

wendig ist, um 1 l Wasser von 0° auf 1° zu erwärmen ist zu abstract, dazu kommt noch die Verwirrung, daß zwischen großer, kleiner, ausgenützter und ausnützbarer Kalorie zu unterscheiden ist. Man kann sich täglich davon überzeugen, wie verschwommen vielfach die Begriffe der Kalorienformen in den Köpfen der in den Ernährungsfragen weniger geschulten oder ungeschulten Ärzte sind. Jeder versteht darunter etwas anderes. Ist dies schon bei Ärzten der Fall, um wieviel schlimmer steht es darum bei Laien.

Das quantitative Denken überhaupt und so auch in Ernährungsfragen ist bei der Mehrzahl der Menschen unterentwickelt. Sowohl Ärzte als auch Laien überschätzen die Bedeutung des qualitativen Momentes in der Ernährung. Wahrscheinlich ist dies die Folge der bestechenden Pawlowschen Sekretionsstudien. Geht man in die Küche selbst, so findet man das Gesamtaugenmerk auf das qualitative Moment konzentriert. Die Mengenangabe der Ingredienzien einzelner Speisen, die ja natürlich etwas Quantitatives ist, erfolgt mehr vom Geschmacksstandpunkt aus, ist also qualitativ betont. Nur wenige Kochbücher, wie z. B. das von Heß und von Jürgensen u. w. a. nehmen, wenn auch nur retrospektiv auf den Nährwert Rücksicht. Zuerst wird die Speise hergestellt und dann der Nährwert des Rezeptes berechnet. So findet man dann vielfach auch hier hintereinander Speisen gleichen Zweckes aneinandergereiht, deren Nährwert in weiten Grenzen manchmal um das Doppelte und mehr schwankt. Wohl in der Mehrzahl aller Küchen herrcht statt Wissen krasse Empirie von Mutter auf Tochter und Köchin, von Köchin zur Köchin vorwiegend durch mündliche Überlieferung fortgepflanzt. Eine richtige Köchin alten und noch jetzigen Stiles haßt alle genauen quantitativen Vorschriften, sie braucht keine Wage, sie hat alles im Griff, sie dosiert nach Gefühl.

Solange Frieden war, war, wie schon erwähnt, nie Gefahr vorhanden, daß bei der üblichen Art der Küchenführung Unterernährung zustande kam, vor allem, weil Brot in beliebiger Menge und billig zur Verfügung stand. Durch die Art der Zubereitung erfolgte eher zu reichliche Ernährung. Der Schaden der städtischen Küche vor dem Kriege lag mehr in der zu konzentrierten Nahrung, die wenig Schlacken besitzend Veranlassung zur Obstipation gab, allenfalls in der zu großen Eiweißzufuhr. Qualitativ gute Nahrung war im Frieden gleichbedeutend mit quantitiv zumindestens genügender Nahrung. Im Krieg ist auch die Qualität der Speisen wesentlich gesunken, wir haben lernen müssen anspruchslos zu sein. Diese Verschlechterung der Qualität bedeutet aber an sich noch keine Gefahr für die Gesundheit. Gefährlich ist dagegen die Abnahme des Nährwertes. Dieser hat viel mehr abgenommen als die gute Qualität der Speisen. Wenn qualitativ noch recht gute Speisen quantitativ ungenügend werden, so hilft über diesen Mangel kein Trost über die gute Qualität. Betrügen läßt sich in solchen Fällen unser Gaumen, vielleicht noch unser Magen. Jenseits des Pylorus hört aber jeder Schwindel auf, der resorbierende Anteil des Darmes sondert Ersatz und wirkliche Nährmittel;

in dieser ausgezeichneten Untersuchungsstation wird exakt gearbeitet.

Die Ernährungslehre in ein einfaches System zu bringen, das von jedermann auch praktisch durchgeführt werden kann, ist v. Pirquet restlos gelungen. Seit Kriegsbeginn ist die Wiener Kinderklinik mit der praktischen Erprobung des Sytems beschäftigt. Wir überblicken einen Zeitraum von 4 Jahren. Wir haben Ärzte, Studenten, Schwestern, Hausfrauen und Küchenpersonal in das System eingeführt, sie haben es alle erlernt, unsere eigene Schulküche arbeitet schon über 1 Jahr nach dem System. Es sind also nicht theoretische Spielereien, die in dem System geboten werden, sondern praktisch erprobte Lehren. Zur großen Freude konnten wir bemerken, daß länger im Spitale verweilende 10—14 Jahre alte Kinder (Knaben und Mädchen) spielend, ohne von uns veranlaßt zu sein, das System erlernten, einige Kinder führten die Übersichtstafeln über ihre Ernährung selbst. Wohl lernt Hänschen leichter als Hans. In diesem Falle spricht aber doch die Tatsache der Erlernbarkeit im jugendlichen Alter dafür, daß die Grundlagen des Systems so einfach sind, daß sie von jedem Individuum bei entsprechendem Interesse verstanden werden.

Die Hauptpfeiler des v. Pirquetschen Systems sind

1. der Ersatz des Begriffes der Kalorie durch ein leicht verständliches physiologisches Maß — den Milchwert.
2. Die Berechnung des täglichen Nahrungsbedarfes durch einfache Rechnungsarten aus der Sitzhöhe.

v. Pirquet vergleicht sämtliche Nahrungsmittel bezüglich ihres im Körper wirklich verwendbaren Brennwertes mit einer Frauenmilch von folgender bestimmter Zusammensetzung:

| | | |
|---|---|---|
| Eiweiß | 1,7 | Proz. |
| Fett | 3,7 | „ |
| Zucker | 6,7 | „ |

Diese Standard-Frauenmilch hat einen physiologischen Brennwert von 667 großen Kalorien, d. h. im Organismus — nicht im Kalorimeter — kommt diese Wärmemenge zur Wirkung. Der Wert von 1 g Frauenmilch wird als Nahrungs-Einheit Milch gewählt. Die Anfangsbuchstaben ergeben das Wort Nem*) = n. 1 Nem ist also der physiologische Nährwert von 1 g Frauenmilch bestimmter Zusammensetzung (= 0,67 ausgenützte große Kalorie). Dieses Maß kann in ähnlicher Weise wie andere Längen- resp. Gewichts- und Hohlmaße abgewandelt werden.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 0,001 nem | = | 1 millinem | = | 1 mn |
| 0,01 „ | = | 1 centinem | = | 1 cn |
| 0,1 „ | = | 1 decinem | = | 1 dn |
| 10 „ | = | 1 dekanem | = | 1 dkn |
| 100 „ | = | 1 hektonem | = | 1 hn |
| 1000 „ | = | 1 kilonem | = | 1 kn |
| 1000 kilonem | = | 1 Tonnenem | = | 1 tn |

*) Für anderssprachige Länder kann als Ableitung des neuen Wortes Nem nutritionis elementum benützt werden.

Für den allgemeinen Gebrauch werden Kuhmilch und Frauenmilch gleichwertig angesehen. Wirkliche Gleichheit des Nährwertes besteht bei einer Kuhmilch von folgender Zusammensetzung:

| | | |
|---|---|---|
| Eiweiß | 3,3 | Proz. |
| Fett | 3,7 | „ |
| Zucker | 5 | „ |

Die Vergleichszahlen der wichtigsten Nahrungsmittel gehen aus folgender Tabelle hervor.

Man wird sofort einwenden und es ist dies auch geschehen, der Nemwert des Nahrungsmittels sei im Grunde nichts anderes als der Kalorienwert und es sei überflüssig den Kalorienwert durch den Nemwert zu ersetzen. Abgesehen von der schon erwähnten Unklarheit und Verwirrung, welche Kalorien der einzelne Autor bei den Nahrungsmitteln meint, liegt der Vorteil des Nemwertes meines Erachtens in der plastischen verständlichen Vorstellung, die jeder Mensch ohne Schwierigkeit vom Nährwert bekommt, wenn er die Nahrungsmittel mit dem Milchwerte vergleicht. Wenn ich darauf hinweise, daß ein Kind z. B. 300 g Milch = 300 Nem zum Frühstück bekommen hat und das andere statt dessen 60 g Mischbrot = 200 n und 30 g Marmelade = 100 Nem, also ebenfalls 300 n, den Nährwert von 300 g Milch, so sieht man plastisch an der Milchmenge, wieviel Nährwert in dem genannten Marmeladebrot enthalten ist und hat auch plastisch die Tatsache vor sich, daß beide Kinder von ihrer verschiedenen Nahrung denselben Nutzen ziehen.

Es ist ganz lehrreich zu beobachten, daß auch diejenigen Ärzte und Leiterinnen von diätetischen Küchen, die mit Kalorien zu rechnen gewohnt sind, vielfach selbst trotz der Kalorie noch ein anderes Vergleichsobjekt suchten. So wurde mir von verschiedenen Kollegen unabhängig voneinander erzählt, daß sie wohl alle Nahrungsmittel nach Kalorien berechnen, aber sich außerdem dadurch eine plastische Vorstellung vom Nährwerte machen, daß sie die Nahrungsmittel in ihrem Kalorienwerte noch mit dem Hühnerei — 70 Kalorien — vergleichen. Diese Kollegen, und ähnlich machen es die Küchenleiterinnen, rechnen sich rasch im Kopfe aus, wieviel Eiern der Nährwert des betreffenden Nahrungsmittels entspricht. Erst dadurch bekommen sie eine wirkliche Vorstellung vom Nährwert. Man kann schon daraus entnehmen, daß das instinktive Verlangen nach einem Vergleichswert besteht. Theoretisch könnte auch das Ei als Vergleichswert gewählt werden. v. Pirquet hat aber mit gutem Grunde dies nicht getan. Abgesehen von der leichten sprachlichen Möglichkeit der quantitativen Abstufung des Wortes Nem ist vor allem die Tatsache für die Wahl maßgebend gewesen, daß die Frauenmilch, physiologisch dem Menschen zugehörig, ihm durch Monate hindurch im Säuglingsalter als ideale und ausschließliche Nahrung dient. Selbst die fanatischesten Vegetarier können diese Tatsache nicht aus der Welt schaffen. Schrittweise wird der Mensch von dieser natürlichen Ernährung mit Frauenmilch ausgehend an die Ernährung mit anderen

## Tabelle des Nemgehaltes der Nahrungsmittel.

| Nem in 1 Gramm (rund) | Nahrungsmittel eingekauft | Nahrungsmittel in der Küche zubereitet | Hektonem wiegt Gramm |
|---|---|---|---|
| 13,3 (40/3) | Rindstalg 0 *), Schweineschmalz 0, Öl 0 | | 7,5 |
| 12 | Butter 0, Margarine 0 | | 8,5 |
| 11 | Knochenmark 5 | | 9 |
| 10 | Speck H | | 10 |
| 9 | Nüsse ohne Schalen H | | 11 |
| 8 | Mandeln süß 1 | | 12,5 |
| 6,7 (20/3) | Grieben 4, fette Wurst 1, Vollmilchpulver 2 | | 15 |
| 6 | Zucker 0, Kakaopulver 1, Schokolade 0 | | 17 |
| 5 | Schinken 3, Rauchfleisch 3, fr. Fleisch fett 2, Magerkäse 4, Fettkäse 3, Kondensmilch mit Zucker 1, Hülsenfrüchtemehl 2, Getreidemehl 1, Teigwaren trocken 1, Zwieback 1, Reis 1, Stärkemehl 0, Honig 0, Sirup 0, Magermilchpulver 4, Schellfisch trocken 7 | Fette Mehlspeisen 1 | 20 |
| 4 | Fischeier 4, Blutwurst 1, trockene Hülsenfrüchte 2, Weizenbrot fein 1, trockene Datteln H | | 25 |
| 3,3 (10/3) | Kondensmilch ohne Zucker 2, Mischbrot 1, Dörrgemüse H—3, trockene Schwämme 3 | Marmelade 0 | 30 |
| 3 | Schwarzbrot 1, Sardinen 5, Sprotten ger. 4 | Leichte Mehlspeisen 1 | 33 |
| 2,5 (10/4) | Frisches Fleisch mittelfett 4, frischer Fisch fett 4, Eier 3, Kastanien 1, Topfen 6 | Zubereitetes Fleisch 6 | 40 |
| 2 | Frisches Fleisch mager 6, frische Leber, Niere 5, Bries 7 | Doppelnahrung: Grießbrei 1, Gemüse zubereitet: Hülsenfrüchte 2, Spinat 1, Kohl H, Sauerkraut H, Reis H | 50 |
| 1,5 (3/2) | Kalbshirn 3, Hering frisch 7 | Zubereiteter Fisch 1 | 67 |
| 1,25 (5/4) | Lunge, Blut 7, frischer Fisch mager 7, Kartoffeln H, Schellfisch frisch 7 | | 80 |
| 1 | Frauenmilch 1, Kuhmilch 2, Gartenerbsen grün 2, Weintrauben H, Zuckerrüben H, Bananen H, Feigen H | Gleichnahrung: Gemüse zubereitet, Kartoffeln H, Milchspeise 1, dicke Suppe 1 | 100 |
| 0,67 (2/3) | Frisches Obst H, Fruchtsäfte 0, Sellerie 1 | | 150 |
| 0,5 (1/2) | Magermilch zentr. 4, Schnittbohnen 2, Mohrrüben 1, Zwiebel frisch 1 | Halbnahrung: Dünne Suppe 1 | 200 |
| 0,4 (4/10) | Frischer Spinat 3, Suppengrün 1, Kohl, Blumenkohl 2, Kohlrübe 1, Wrucken 1, frische Schwämme 3 | | 250 |
| 0,33 (3/10) | Sauerkraut 2 | | 300 |
| 0,25 (1/4) | Spargel 1, Tomaten 2 | | 400 |
| 0,2 (2/10) | Kopfsalat 2, Gurken 2 | | 500 |
| 0,1 (1/10) | | Fleischbrühe 3 | 1000 |

*) Die Zahl neben dem Nahrungsmittel bedeutet den Eiweißwert. 0 ohne Eiweißwert, H halber Eiweißwert.

Nahrungsmitteln gewöhnt. Wir ersetzen nicht nur theoretisch sondern auch in Wirklichkeit bei der Entwöhnung eine Frauenmilchmahlzeit nach der anderen durch die Nahrungsmittel der späteren Lebensjahre. Was die Menschen also tatsächlich im Lauf des menschlichen Daseins unbewußt tun, soll jetzt nach dem System v. Pirquets bei der Ernährung des Säuglings und des Kindes sowie des Erwachsenen bewußt zu einer der Grundlagen unseres Denkens in Ernährungsfragen werden.

Daß der Vergleich der Nahrungsmittel mit der Milch als Nahrungseinheit praktisch leicht durchführbar ist, sollen einige kurze Beispiele demonstrieren:

Ein Säugling sollte eine bestimmte Menge Frauenmilch z. B. 600 $cm^3$ als Nahrung pro die erhalten. Wir sind aber leider gezwungen das Kind künstlich mit Kuhmilch zu ernähren. Kuhmilch und Frauenmilch sind in bezug auf den Nemgehalt einander gleichzusetzen. Ich könnte also einfach statt Frauenmilch gleiche Mengen Kuhmilch geben. Erfahrungsgemäß ist es zweckmäßiger, die Kuhmilch nicht unverdünnt zu geben, sondern sie zur Hälfte mit Wasser zu verdünnen. Dadurch wird der Nährwert der Kuhmilch auf die Hälfte herabgesetzt. Ich muß daher, um neuerdings eine Nahrung gleichen Nährwertes zn erhalten, Zucker oder Butterfett oder beides hinzufügen. Wir pflegen als Ersatz des durch die Verdünnung verlorenen Nährwertes der Gesamtflüssigkeit nur Zuckerzusatz zu verwenden. Wenn wir aus 100 Wasser, das keinen Nährwert hat, durch Zuckerzusatz eine Flüssigkeit herstellen wollen, die der Milch wieder im Nährwert gleich ist, so müssen wir in 100 Flüssigkeit 100 Nem Zucker auflösen. Da 1 g Zucker = 6 Nem sind, so sind 17 g Zucker = 100 Nem. Löse ich also 17 g Zucker in 100 $cm^3$ Wasser auf, so stelle ich mir damit eine 17 proz. Rohrzuckerlösung her und diese Lösung ist im Nemwert gleich derselben Menge Milch. 17 Proz. Rübenzuckerlösung ist in jeder Menge der gleichen Menge Milch im Nem-(Nähr-)wert gleich.

v. Pirquet nennt derartige Lösungen, Flüssigkeiten oder Speisen, die in jeder Menge der gleichen Menge Milch im Nemwert gleich sind, Gleichnahrungen. Der physiologische Unterschied zwischen dem Nemwert einer 17proz. Zuckerlösung (Rohrzuckergleichnahrung) und dem Nemwert gleicher Mengen Frauenmilch (oder Kuhmilch) besteht darin, daß in der 17proz. Zuckerlösung der gesamte Nemwert nur durch Kohlenhydrat (Brennstoff), in der Frauenmilch neben Brennstoff auch anderer Art (Fett) noch durch Baustoff (Eiweiß) gedeckt ist. Auf die Eiweiß- und Fettfrage komme ich später zu sprechen.

Mischen wir also Vollmilch mit der gleichen Menge einer 17proz. (Rüben-) Zuckerlösung, so wird die Gesamtflüssigkeit denselben Nährwert haben, als wenn sie nur aus Vollmilch bestehen würde. Ich kann also dem obenerwähnten Säugling statt 600 $cm^3$ Frauenmilch 300 $cm^3$ Vollmilch + 300 $cm^3$ 17 Proz. Rübenzuckerlösung als Nahrung für 24 Stunden verschreiben.

Nach diesem einfachen Beispiel ein zweites, in dem schon mehrere Nahrungsmittel vorkommen. Die am häufigsten verwendeten sind neben Zucker, dessen Nemwert wir eben gelernt haben (1 g Zucker = 6 Nem), Fett, Butter und Mehl.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 g | Fett | = | 13,$\dot{3}$ n |
| 1 „ | Butter | = | 12 „ |
| 1 „ | Mehl oder Grieß | = | 5 „ |

Wir wollen einem 7 Monate alten Säugling eine Frauenmilch-Mahlzeit durch Grießbrei ersetzen. Dieser Grießbrei wird bei uns folgendermaßen zusammengesetzt. Für je 100 g Grießbrei wird verwendet:

130 g Milch
8 g Grieß
5 g Zucker

Diese Menge wird auf 100 g eingekocht.

Sehen wir nach, welchen Nemwert dieser Grießbrei hat.

| | | |
|---|---|---|
| 130 g Vollmilch | = | 130 n |
| 8 g Grieß a 5 n | = | 40 „ |
| 5 g Zucker a 6 n | = | 30 „ |
| | Summe | 200 n |

Wir finden, daß 100 g eines so zubereiteten Grießbreies soviel Nährwert besitzen wie 200 g Milch. 1 g Grießbrei dieser Zusammensetzung hat den Wert von 2 n.

v. Pirquet nennt eine derartige Nahrung, die in 1 g Gewicht den Wert von 2 Nem — den doppelten Wert — besitzt, Doppelnahrung. Will ich eine bestimmte Menge Frauenmilch (oder Kuhmilch) durch Grießbrei im gleichen Nährwert ersetzen, dann benötige ich hierzu nur die halbe Menge Grießbrei obiger Zusammensetzung. Darin liegt auch meines Erachtens ein Teil der Begründung des Überganges von reiner Milchnahrung zur konsistenteren Nahrung. Diese gibt uns die Möglichkeit in gleicher Menge mehr Nährwert zuzuführen als zuvor.

Ein drittes Beispiel möge den Nährwert einer Gemüsespeise zeigen. Besonderer Beliebtheit erfreut sich als Gemüse für den älteren Säugling der Spinat. 1 g geputzter Spinat = 0,4 nem. Will ich Spinatgemüse als Gleichnahrung zubereiten, so stehen mir verschiedene Methoden zur Verfügung: 1) passierter Spinat mit Milch zubereitet:

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 75 g geputzter Spinat | = | 30 n |
| | 70 „ Milch | = | 70 „ |
| auf | 100 g eingekocht | = | 100 n |

Ich kann einen Teil der Milch durch Butter ersetzen, z. B.

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 75 g geputzter Spinat | = | 30 n |
| | 3 „ Butter a 12 n | = | 36 „ |
| | 34 „ Milch | = | 34 „ |
| mit Wasserzusatz auf | 100 g eingekocht | = | 100 n |

Ich kann selbstverständlich die Milch ganz weglassen und das Spinatgemüse mit „Einbrenn" = Mehl und Fett herstellen. Sind wir mit Fett sparsam, so gelingt dies z. B. ganz gut auf folgende Weise:

| | | |
|---|---|---|
| 70 g Spinat | = | 28 n, dazu Einbrenn aus |
| 2 g Fett × 13,3 | = | 27 n und |
| 9 g Mehl a 5 n | = | 45 n |
| mit Wasser auf 100 g Gemüse | = | 100 n gebracht. |

Wäre Frieden, und Fett billiger als jetzt, so könnte man die Einbrenn mit mehr Fett herstellen z. B.

| | | | |
|---|---|---|---|
| 70 g Spinat × 0,4 | = | 28 n | |
| 4 g Butter × 12 | = | 48 „ | |
| 5 g Mehl × 5 | = | 25 „ | |
| mit Wasser auf 100 g Gemüse eingekocht | = | 100 n | (Gleichnahrung) |
| oder „ „ „ 50 g „ „ | = | 100 n | (Doppelnahrung) |

Schon an diesen einfachen Beispielen läßt sich zeigen, daß die Berechnung des Nemwertes sehr leicht durchführbar ist. Auch der Einwand

von konservativen Köchinnen, sie könnten nach einem fremden Rezept nicht kochen, läßt sich soweit unschädlich machen, daß wir in der Lage sind auch bei alten Rezepten wenigstens Klarheit darüber zu schaffen, wieviel Nährwert in der fertigen Speise vorhanden ist, so daß wir die fertige Speise quantitativ dosieren können.

Es ist jedoch zweckmäßig und die Zusammenstellung unserer Küchenrezepte ist mit Absicht so gestaltet, daß der Nährwert der fertigen Speise in einem einfach zu berechnenden Verhältnis zum Nemwert steht. Wir konstruieren die Rezepte so, daß die Speisen entweder 100 n = 1 hn oder 1000 n = 10 hn Nährwert haben und trachten auch, daß die Gewichtsverhältnisse der fertigen Speisen entsprechend einfache sind, d. h. runde Zahlen resultieren, mit denen alle Rechenoperationen leicht ausführbar sind.

Ich habe bis jetzt ganz einfache Speisen gewählt. Daß auch der Nährwert jeder andern Speise komplizierterer Zusammensetzung in analoger Weise zu berechnen ist, möge folgendes Beispiel zeigen.

Rezept: Bayrische Dampfnudeln:

| | | | |
|---|---|---|---|
| 80 g | Mehl | = | 4 hn |
| 1/2 | Ei | = | 1/2 „ |
| 50 g | Milch für den Teig | = | 1/2 „ |
| 17 „ | Zucker | = | 1 „ |
| 11,5 „ | Fett | = | 1 1/2 „ |
| 50 „ | Milch zum Kochen im Dunst | = | 1/2 „ |
| 60 „ | Marmelade für Tunke | = | 2 „ |
| dazu | Germ u. Salz | = | 0 „ |
| | | Summe | 10 hn |

Die Kochkunst kann in folgendem sich auszeichnen:

Der Teig wird so wie ein Germteig für Buchteln gemacht, muß gut abgetrieben werden und gehen. In runde Kuchen geformt, werden sie in in eine Kasserole gut verschlossen in Milch und etwas Fett gesetzt, eine halbe Stunde in Dunst kochen gelassen, bis alle Flüssigkeit aufgesaugt ist.

Es ist selbstverständlich, daß der Nährwert der fertigen Speise vollkommen abhängig ist von der Menge der einzelnen Bestandteile. Die österreichische, speziell Wiener Küche hat in ihren Friedenskochvorschriften sehr reichlich Fett und Butter enthalten und zwar in Mengen, deren Nährwert dem Essenden sicherlich nicht bewußt war. Interessanterweise ergibt sich, daß abgesehen von den außerordentlich nahrhaften Mehlspeisen die Gemüsespeisen — z. B. Kraut, Spinat u. dgl. nur ca 1/5 ihres Nährwertes aus dem Gemüseanteil bezogen, 4/5 des Nährwertes war in der „Einbrenn“ enthalten, so daß wir in Friedenszeiten vom Ernährungsstandpunkt aus betrachtet eigentlich „Einbrenn“ mit Krautgeschmack oder Spinatgeschmack gegessen haben. Die Gemüsespeisen waren eine qualitativ veränderte Art, um Mehl und Fett in die Verdauungsorgane zu bringen. Im Unterbewußtsein des Volkes war die Tatsache wohlbekannt, daß das Kraut allein nicht viel Wert hat — in Nemwert ausgedrückt ist 1 g Kraut = 0,33 oder 300 g Kraut = 100 Nem.

Das Volk hatte das Sprichwort „das macht das Kraut nicht fett“, es wollte damit sagen, daß der Wert des Krautes erst in der Zulage von Fett besteht.

Als infolge der Kriegsnot das Fett und auch das Mehl knapp wurde und die Bevölkerung zur Gemüsebereitung entweder Einbrenn ohne Fett oder wenig Fett nahm, oder sogar Gemüse ohne Einbrenn zu sich nahm, da war wohl der Magen gefüllt und das Sättigungsgefühl erreicht. Im Darm und in den übrigen Küchen des Organismus wurde aber der wirkliche Tatbestand des Nährwertgehaltes der Nahrung klargestellt und das genossene Gemüse für zu wenig nahrhaft befunden. Der Ernährungserfolg war, da die Bevölkerung das Fett oder die ganze Einbrenn strich, ohne den Fehlbetrag zu ersetzen, ein dementsprechend schlechter. Die Ursache der Abmagerung der Bevölkerung ist daher keineswegs mystisch, sondern real.

Die Bevölkerung klagt, daß an allem Nahrungselend der Mangel an Fett schuld sei. Gewiß hat das Volk mit dieser Meinung insofern recht, als einfaches Fehlen von Fett ohne Ersatz durch andere Substanzen mit Nährwert (vor allem Kohlenhydrat) zu einem Defizit des Körperhaushaltes führen muß. Diese Überlegung führt uns zur Fragestellung, ob der Mensch überhaupt ohne Fett leben kann, ob es also überhaupt ein Fettminimum für den Menschen gibt. Daß Fett innerhalb weiter Grenzen durch Kohlenhydrat ersetzt werden kann, wobei man ungefähr $2^1/_4$ mal soviel Kohlenhydrate geben muß, ist eine der bekanntesten Tatsachen der Ernährungslehre. v. Pirquet steht auf dem Standpunkte, daß theoretisch das gesamte Fett durch Kohlenhydrat ersetzt werden kann, daß es also kein Fettminimum gibt. Der Mensch kann auch ohne Fett leben. Beim Tiere ist dies eine den Tierzüchtern längstbekannte Tatsache. Fett ist überhaupt nicht prinzipiell vom Kohlenhydrat abzutrennen. Es sind beide Reservesubstanzen des Tier- bezw. Pflanzenreiches, die im Bedarfsfalle rasch mobilisiert werden können. Fett ist sozusagen nichts anderes als konzentriertes Kohlenhydrat. Es wird in der Natur überall dort angetroffen, wo es sich handelt, große Mengen stickstoffreier Reservesubstanz oder Nahrungsmittel auf möglichst kleinen Raum unterzubringen, so bei Pflanzen das Öl in den Samen, bei Tieren im Eidotter usw. Im übrigen bevorzugt der Mensch und das Tier die Aufspeicherung in Form von Fett, die Pflanze mehr in Form von Stärke.

Auch vom Standpunkte der Zusammensetzung der Fette und Kohlenhydrate läßt sich keine strenge Trennung durchführen. Wenn wir unsere Nahrungsmittel, soweit Brennstoffe in Betracht kommen, durchgehen, so sind diese Verbindungen von Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff. Unsere Verdauungsorgane sind nicht imstande reinen Wasserstoff, reinen Kohlenstoff und die einfachen Kohlenwasserstoffe (Paraffine) zu verbrennen trotz ihres hohen kalorischen Wertes. Es müssen die Kohlenwasserstoffverbindungen auch Sauerstoff enthalten, um für den Menschen verwendbar zu werden. Die Oxydation muß schon begonnen sein und je mehr Sauerstoff in den Verbindungen enthalten ist, um so leichter kann der begonnene Verbrennungsprozeß zu Ende geführt werden. Bei den Kohlenhydraten ist die Oxydation weiter vorgeschritten als bei den Fetten, die Kohlenhydrate können

leichter zu Ende verbrannt werden als die Fette. Der große Unterschied in der Auffassung von Fett und Kohlehydrat ist ein nur historisch bedingter, indem die Konstitution der Fette viel länger bekannt ist als die der Kohlenhydrate.

Die Frage, ob Fett zur Ernährung des Menschen unbedingt nötig ist oder nicht, hat v. Pirquet nicht nur theoretisch erörtert, sondern auch praktisch studiert. Der Säugling hat bei reiner Frauenmilchernährung eine Nahrung, deren Brennstoffgehalt zur Hälfte durch Fett repräsentiert wird. In 100 Nem Frauenmilch — dasselbe gilt auch von der Kuhmilch — ist die Hälfte, 50 Nem, durch Fett gedeckt. Es gelang nun anstandslos, Säuglinge von der Geburt an durch Monate (der Versuch dauerte ca. 12 Monate) mit zentrifugierter Magermilch — also im physiologischen Sinne fettloser Milch — zu ernähren, ohne daß am Kinde eine Störung nachzuweisen gewesen wäre, die man billigerweise mit der Ernährung in Zusammenhang bringen konnte. Das Fett wurde durch äquivalente Mengen Rohrzucker ersetzt. Auch von Herabsetzung der Immunität gegen Infektionskrankheiten war nichts zu bemerken*).

Dieser Standpunkt v. Pirquets soll nicht mißverstanden werden. Leider geschieht dies sehr häufig. Es unterliegt keinem Zweifel, daß das Fett erstens küchentechnisch eine nicht zu unterschätzende Bedeutung hat, daß es daher viel schwieriger ist ohne Fett zu kochen und vor allem schmackhaft zu kochen. Und auch wir sind nicht dafür, das qualitative Moment in der Kochkunst zu ignorieren, es soll nur nicht höher geschätzt werden als das quantitative Moment oder besser gesagt, zuerst muß die Frage der Quantität entsprechend beantwortet sein, dann tritt die Kochkunst in ihre Rechte. Es hieße die Ausführungen v. Pirquets mißverstehen, wenn man ihm die Äußerung zuschreiben will, die Menschen sollten nunmehr wirklich ohne Fett leben. Seine Meinung geht nur dahin, daß der Mensch, wenn es sein muß, glücklicherweise auch imstande ist ohne Fett zu leben, wenn nur das Fett durch entsprechende Mengen Kohlenhydrat ersetzt wird. Wir brauchen daher nicht zu verzweifeln, wenn es das Unglück will, daß kein Fett zu bekommen ist, wenn nur dafür entsprechend mehr Kohlenhydrate zur Verfügung stehen.

Leider ist dies nicht der Fall und zwar handelt es sich dabei um einen verhängnisvollen Circulus vitiosus, in dem unsere ganze Produktion von Nahrung infolge der Überschätzung des Fettes und des tierischen Eiweißes verläuft. Fett und Fleisch hat im Kriege einen Luxuspreis. Fett kann bei uns vorwiegend nur auf dem Wege der Tiermast hergestellt werden. Zu dieser Tiermast werden Nahrungsmittel herangezogen, die für den menschlichen Genuß vielfach ausgezeichnet verwertbar sind (z. B. Kartoffel, Mais, Milch usw.). Die genannten Nahrungsmittel haben

*) Von mancher Seite, die schon zugibt, daß es kein Fettminimum gibt, wird noch darauf hingewiesen, daß vielleicht nicht das Fett selbst, sondern sonst mit dem Fett zugeführte lebenswichtige Substanzen (Lipoide, Vitamine) durch Ausschaltung des Fettes dem Körper entzogen werden. v. Pirquet konnte in praxi nichts von diesem theoretischen Bedenken wirklich auftreten sehen. Der Einwand ist bis jetzt eben noch ein theoretischer, bedarf aber sicher noch weiterer Prüfung.

bei Verkauf im Naturzustande so niedrige Preise, daß es dem Landwirt sich viel mehr lohnt, Kartoffel, Mais usw. in Fleisch und Fett zu verwandeln und diese erst zu verkaufen. Bei dieser Umwandlung der für den Menschen verwendbaren Nahrungsmittel in Fett und Fleisch geht $^4/_5$ des Nährwertes verloren. Mit diesem Verlust zahlen wir den Luxus unseres Gaumens. Dieser Vorwurf gilt vor allem der Schweinemast, da bei ihr solche Nahrungsmittel verfüttert werden, die der Mensch genießen könnte, während die Aufzucht des Rindes nicht so sehr ins Gewicht fällt, da das Rindvieh sich vornehmlich von solchen Nahrungsmitteln nährt, die für den Menschen nicht genießbar sind, abgesehen davon, daß das Rindvieh als Arbeitstier und Milchlieferant volle Existenzberechtigung hat. Die Schweine sind unsere größten Feinde, unsere gefährlichsten Konkurrenten bei der Verteilung der Nahrungsmittel. Ich bringe hier die klarsprechende Tafel v. Pirquets, die mit eindringlicher Logik vor allem den Schweinemord und die Einschränkung der sonstigen Tiermast fordert. Dieser Schweinemord ist auch schon in Deutschland zweimal in Szene gesetzt worden, leider mit ungenügendem Erfolg, weil die Schweine zu spät gemordet wurden, eben erst dann, wenn sie uns schon zuviel weggefressen hatten.

v. Pirquet schreibt zu dieser Tafel folgende Worte:

Das Deutsche Reich produzierte 1912/13*) ungefähr 210 Bill. Kalorien an Nahrungswerten. Von diesen wurden 51 vom Menschen, aber 156, also das Dreifache, von den Haustieren verzehrt (3 beträgt der Überschuß der Ausfuhr an Zucker.) Unter den von den Haustieren verzehrten Stoffen waren 50 Bill. Kalorien solcher Nahrungsmittel, die auch der Mensch hätte im Frieden verwenden können (Getreide 33, Kartoffel 18), und weitere 28 (Rüben, Kleie), die er unter dem Drucke der Kriegsnotwendigkeiten verzehrt hätte. Der Rest, Futterpflanzen, Stroh, diverse Abfälle, wäre für den menschlichen Magen nicht verwertbar gewesen.

Nehmen wir zuerst die Verteilung dieser Nahrungsmittel, die noch um 30 Billionen durch Einfuhr und durch tierische Produkte (Milch) vermehrt waren, auf die Haustiere: 22 Millionen Schweine nahmen 44 Billionen Kalorien in Anspruch, 20 Millionen Rinder 106 Billionen Kalorien, $4^1/_2$ Millionen Pferde 25 Billionen Kalorien, der unbedeutende Rest fällt auf 6 Millionen Schafe und $3^1/_2$ Millionen Ziegen.

Die menschliche Ernährung setzt sich zusammen aus den 51 Billionen einheimischen pflanzlichen Produkten, aus 8 Billionen eingeführten pflanzlichen und 3 Billionen eingeführten tierischen Produkten und aus 25 Billionen einheimischen tierischen Produkten. Aus den 180 Billionen, welche unsere Haustiere fressen, werden nur 25 Billionen menschliche Nahrung.

Das für die Pferde aufgewandte Material werden wir nicht als Luxus ansehen, denn wir verwenden das Pferd nicht als Nahrungstier, sondern als Arbeitstier. Auch das Rind ist zum Teil Arbeitstier, und wir werden seine Nahrung nicht so streng zu beurteilen haben, denn sie besteht zum Teil aus Stoffen, die wir für den Menschen doch nicht verwenden können. Anders ist es mit dem Schwein. Es wird nur zum Zwecke der menschlichen Nahrung gehalten und frißt zum großen Teil Nahrungsmittel, die auch der Mensch verdauen kann. Und da sehen wir, daß aus 44 Billionen Kalorien pflanzlicher Nahrungsmittel nur 9 Billionen in Form von Schweinefleisch und Fett resultieren. 35 Billionen Kalorien gehen bei diesem Prozesse zugrunde. Wenn wir bedenken, daß die ganze Zucker-

*) Nach Kuczynski und Zuntz, Ernährung im Kriege. Braunschweig, Vieweg 1915.

In Deutschland gewachsene pflanzliche Nahrungsstoffe:

1 = 1000 Züge Nem je 100 Waggons je 10 Tonnen je 1000 Kn.

Ausfuhr
Für den Menschen tatsächlich verwendet 80
Für den Menschen verwendbar 170/380
Nur als Viehfutter verwendbar 140/310

Zucker 2,3 | Zucker 4,5 | Alkohol 4 | Rüben 1,5 | Obst 2 | Kartoffel 10 | Getreidemehl 29 | Getreide 33 | Kartoffel 18 | Rüben u. s. w. 21 | Kleie 7 | Stroh 14 | Diverse 7 | Futterpflanzen 56

Getreide, Getreidemehl und ½ der Kleie = 100 = ein Drittel der Gesamtproduktion von Nährwerten
Kartoffel 40, Rüben und Zucker 40

Nahrungsstoffe durch das Vieh verzehrt:

Für den Menschen verwendbar 80–120
Nur als Viehfutter verwendbar 120–160
tierisch 10
Einfuhr 30

Getreide 33 | Kartoffel 18 | Rüben u. s. w. 21 | Kleie 7 | Stroh 14 | Diverse 7 | Futterpflanzen 56 | Milch 6,5 | Diverse 0,5 | Getreide 10 | Kleie 4 | Ölkuchen 4 | Diverse 2

und zwar durch folgende Haustiere:

22 Millionen Schweine 44 | 20 Millionen Rinder 106 | 4,5 Millionen Pferde 25 | 6 Mill. Schafe 3 | 3,5 Mill. Ziegen 3

Einfuhr diverser pflanzl. Produkte: 8
Mehl 3
Pfl.-Fett 1,5
Hülsenfrüchte 0,8
Reis 0,7
Obst 0,6
Alkohol 0,5
Kartoffel 0,3

Einfuhr | Einheimische pflanzliche Produkte | Einheim. tierische Produkte 25 | Einfuhr

Diverse 8 | Zucker 4,5 | Alkohol 4 | Rüben 1,5 | Obst 2 | Kartoffel 10 | Getreidemehl 29 | Schwein 9 | Rind 14,5 (Milch 8, Butter 3, Käse 1, Fleisch 2,5) | Diverse 1,5 | Diverse 3

66,8 Millionen Menschen 87

Einheim. tierische Produkte 1,5
Eier 0,35
Schaf, Ziege, Pferd 0,3
Geflügel, Wild 0,2
Fisch 0,15

Eingeführte ausländische tierische Produkte 3
Schweinefleisch 1,1
Rind 0,5
Butter 0,4
Milch 0,1
Käse 0,1
Eier 0,25
Fische 0,35

Nahrungsstoffe verzehrt durch den Menschen.

1 Nem = 1 g Milchwert
10 ,, = 1 Dekanem
100 ,, = 1 Hektonem
1000 ,, = 1 Kilonem
10 000 ,, = 10 Kn
100 000 ,, = 100 Kn
1 Million n = 1 Tonnenem
10 ,, n = 10 tn = 1 Waggon
100 ,, n = 100 tn = 10 ,,
1 Milliarde Nem = 100 Waggons = 1 Zug n
10 ,, ,, = 10 Zn
100 ,, ,, = 100 Zn
1 Billion Nem = 1 Bn = 1000 Zn = 1 Million Tonnen n

Abbildung I.

produktion Deutschlands 7 Billionen Kalorien ausmacht, daß der gesamte, vom Menschen verzehrte Alkohol nur 4,5 Billionen enthält, daß der gesamte Kartoffelkonsum des Menschen in Deutschland 10 Billionen beträgt, so werden wir ermessen, welch immenser Luxus, welch immense Vernichtung von Nährwerten in der Schweinehaltung gelegen ist.

Wenn wir nun die Tafel darauf ansehen, woran im Kriege die Einbuße an Einfuhr hätte wettgemacht werden können, so erkennen wir, daß sie durch Einschränkung des Fleischkonsums ohne weiteres zu bewerkstelligen gewesen wäre Der Einfuhrüberschuß an menschlichen Nahrungsmitteln hatte 11 Billionen betragen, der Ausfuhrüberschuß an Zucker 3 Billionen. Die durch den Abschluß vom Auslande notwendige Sparung hätte nur 8 Billionen oder nicht einmal fünf Prozent der gesamten Produktion betragen. Dieser Ausfall und ein weiterer Ausfall von zehn Prozent der inländischen Produktion durch die Schwierigkeiten des Krieges hätte sich allein durch Reduktion des Schweinehaltens leicht decken lassen.

Man hätte nur auf die Lebensgewohnheiten des deutschen Volkes vor achtzig, ja noch vor vierzig Jahren zurückgehen müssen, wo der Fleischkonsum so viel geringer war als jetzt vor dem Kriege. Die Zivilbevölkerung in den Städten hat auch diese Reduktion des Fleischkonsums ohne Schwierigkeit mitgemacht; was die Schwierigkeiten bereitet, ist die Einschränkung an Nahrungsmitteln überhaupt, die dadurch eingetreten ist, daß der andere Teil der Bevölkerung, das Militär, den Fleischkonsum außerordentlich gesteigert hat.

Die eigentliche praktische Forderung v. Pirquets in der Fettfrage geht dahin, daß wir uns im Kriege den Luxus des reichlichen Fett- (und Fleisch-) genusses nicht gönnen dürfen, wir sollen also mit Fett möglichst sparen und es nur soweit verwenden, als es küchentechnisch unbedingt nötig ist, gewissermaßen nur als Würze der Speisen und nicht als Hauptbestandteil des Nährwertes. Wir laufen bei der allgemeinen Überschätzung der Notwendigkeit des Fettes Gefahr, daß die Schweine, die mit Nahrungsmitteln der Menschen gemästet werden, gedeihen und die Menschen zugrunde gehen. Wenn die Knappheit der Lebensmittel aufhören wird, dann können wir wieder daran denken, uns den Luxus der Schweinemast leisten. Auch da wird es rationeller sein, die Fettgewinnung aus der Pflanze produktiv zu heben. Im übrigen ist zu erwähnen, daß die eben erörterten Gedankengänge auch von anderen Autoren (Backhaus, May usw.) mit derselben Schärfe ausgesprochen worden.

v. Pirquet lehnt also die Existenz eines Fettminimums ab. Anders ist es mit der Frage des Eiweißes in der Nahrung. Es steht mit Sicherheit fest, daß eine Ernährung des Menschen und des Tieres ohne Eiweiß auf die Dauer nicht möglich ist. Eiweiß kann im Organismus sowohl als Baustoff als auch als Brennstoff verwendet werden. Der große Streit gilt der Frage des Eiweißminimums, dessen Höhe von verschiedenen Autoren verschieden angesetzt wird. Das Eiweiß ist notwendig, um das täglich verloren gehende Gewebe zu ersetzen (Neubildung der Hautzellen, Wachstum der Haare, Ersatz zugrunde gegangener roter Blutkörperchen usw.) und das Wachstum zu ermöglichen. Manche Autoren glaubten auch, daß in der reichlichen Eiweißzufuhr die Vorbedingung ausgiebiger Muskelarbeit zu sehen sei. Bekannt ist die Forderung Voits, daß ein Erwachsener bei mittelschwerer Arbeit täglich 115 g Eiweiß zu sich nehmen müsse, von dem ein bestimmter

Anteil durch tierisches Eiweiß gedeckt sein müsse. Diese Zahl ist in alle Lehr- und Volksbücher übergegangen und so aufgefaßt worden, als wäre sie das Resultat bestimmter exakter Eiweißfütterungsversuche. In Wirklichkeit handelt es sich bei der Zahl um einen Durchschnittswert, der gelegentlich mehrerer Ernährungsenqueten auf Grund statistischer Sammelerhebungen aus verschiedenen Gegenden Deutschlands gewonnen wurde. Schon damals war man der Meinung, daß diese Zahl sicher nicht dem Eiweißminimum entspräche und daß der Mensch auch mit geringeren Eiweißmengen gedeihen könne.

In den letzten Jahren ist von amerikanischen Autoren (Chittenden) und vor allem durch Hindhede praktisch und im vollendeten Stoffwechselversuch gezeigt worden, daß das Eiweißminimum viel tiefer liege. Hindhede und seine Versuchspersonen haben durch Monate mit einer durchschnittlichen täglichen Eiweißmenge von 39 g in voller Arbeitskraft und Gesundheit gelebt. Hindhede meint, daß es natürlich nicht nötig sei anzustreben, nur mit der minimalen Eiweißmenge zu leben, es war ihm nur darum zu tun, nachzuweisen, daß die allgemeine Schätzung des Eiweißbedarfes viel zu hoch gegriffen ist, daß man also mit viel weniger auskommt und gesund und arbeitsfähig bleibt.

v. Pirquet weist auf die Beobachtung bei Tieren hin, daß länger dauernde Unterschreitung des Eiweißminimums dazu führt, daß im Stuhle Kohlehydrat unverdaut abgeht. Dies läßt daran denken, daß die Bedeutung der Eiweißzufuhr nicht nur in der Ersatzmöglichkeit verloren gegangener Gewebe liegt, sondern auch darin, daß nur unter zureichender Eiweißmenge in der täglichen Nahrung die Verdauung der Nahrungsmittel, hier also z. B. der Kohlenhydrate, gewährleistet ist. Die Verdauungssekrete sind eiweißhaltige Flüssigkeiten. Die Menge der täglich benötigten Verdauungssekrete ist eine außerordentlich große. Die Drüsen der Verdauungsorgane müssen zur Herstellung der Sekrete mit entsprechenden Eiweißmengen arbeiten können. v. Pirquet meint, daß die mit dem Eiweißminimum zugeführten Eiweißmengen auch dazu verwendet werden, die Lieferung der Verdauungssekrete zu ermöglichen. Wird das Minimum der Eiweißzufuhr längere Zeit hindurch nicht erreicht, dann drosseln die Verdauungsdrüsen nach einiger Zeit die Erzeugung der Verdauungssekrete. Dies die Ursache für den Abgang unverdauter Kohlenhydrate. Für den Menschen ist die analoge Tatsache noch nicht nachgewiesen. Immerhin fällt in den Versuchen Hindhedes auf, daß er nach längerer Ernährung mit eiweißarmer Nahrung trotz kalorisch reichlicher Menge derselben abnahm und auffälliges Hungergefühl hatte.

v. Pirquet schließt sich den Autoren an, die das Eiweißminimum tiefer einschätzen, als bisher. Er weicht von dem allgemeinen Prinzip ab, die Forderung nach einer absoluten Eiweißmenge in der täglichen Nahrung aufzustellen. v. Pirquet verlangt relative mit dem Nahrungswerte der zugeführten Speisen ansteigende Eiweißmengen. Auch hier erweist sich der Gedanke des Vergleiches der Nahrungsmittel mit der Frauenmilch als glücklich, da auch für die Aufstellung des

Begriffes „Eiweißminimum" die Frauenmilch gilt. Wenn die Frauenmilch in so glänzender unübertroffener Weise imstande ist, dem menschlichen Säugling in der Zeit des intensivsten Wachstums all das zur Verfügung zu stellen, was derselbe zum Aufbau des Organismus nötig hat, so können wir mit Recht annehmen, daß in der Frauenmilch die Frage des Eiweißbedarfes, soweit das Säuglingsalter in Betracht kommt, beantwortet ist und daß man mit großer Wahrscheinlichkeit annehmen kann, daß der Eiweißgehalt der täglichen Nahrung, wie er in der Frauenmilch vorliegt, auch in der täglichen Nahrung der späteren Lebenstage ausreichend sein dürfte.

Die Standard-Frauenmilch (s. S. 386) besitzt 1,7 Proz. Eiweiß. Der Nemwert von 1 g Eiweiß = 6 Nem. In 100 g Frauenmilch sind 1,7 g Eiweiß enthalten. Nun ist

100 g Frauenmilch = 100 Nem = 1 Hektonem und darin sind
1,7 „ Eiweiß = 10 „ = 1 Dekanem

d. h. mit anderen Worten, in der Frauenmilch sind 10% des Nemgehaltes durch Eiweiß gedeckt. v. Pirquet gibt an, daß der Eiweißgehalt der täglichen Nahrung dann sicherlich genügend ist, wenn mindestens 10 Proz. des Nemgehaltes (nicht 10 Proz. des Gewichtes) der täglichen Gesamtnahrung in Form von Eiweiß gedeckt ist. Das eigentliche Eiweißminimum wird noch etwas tiefer liegen (bei Tieren liegt es ungefähr bei 5 Proz. des Nemgehaltes). Man kann daher sicher sein, daß bei Zufuhr einer Eiweißmenge von 10 Proz. des Nemgehaltes keine Gefahr einer Eiweißunterernährung besteht.

Jene Nahrungsmittel, die in 100 Nem ebensoviel Eiweiß enthalten wie die Frauenmilch, haben in der Übersichtstabelle die Ziffer 1 neben dem Namen stehen, diejenigen, die mehr enthalten, die entsprechende höhere Zahl. 2 resp. 3 bedeutet in 100 n = 1 hn der genannten Nahrungsmittel sind doppelt (20 Nem = 2 Dekanem) resp. dreimal soviel (30 Nem = 3 Dekanem) Eiweiß enthalten. Enthält ein Nahrungsmittel weniger Eiweiß als die Frauenmilch, rund die Hälfte oder gar kein Eiweiß, so ist dies durch den Buchstaben H resp. durch die Ziffer Null gekennzeichnet. Es steht z. B., daß 40 g zubereitetes mageres Fleisch = 100 n = 1 hn ist. Daneben steht die Ziffer 6. Das bedeutet folgendes: 40 g Fleisch = 100 Nem. Von diesen 100 Nem sind nicht so wie in der Frauenmilch nur 10 Nem durch Eiweiß gedeckt, sondern 6 mal so viel, also 60 Nem = 6 Dekanem. Da ich weiß, daß 1 g Eiweiß = 6 Nem ist, so kann ich umgekehrt berechnen, wieviel Gramm Eiweiß in diesen 40 g Fleisch enthalten sind. 60 Nem : 6 = 10 g Eiweiß. In 40 g Eiweiß = 1 hn sind 10 g ausgenütztes Eiweiß enthalten. Wie ersichtlich sind in 40 g Fleisch außer diesen 10 g Eiweiß, die 60 Nem wert sind, noch 40 Nem Nahrungsstoff enthalten. Wir werden nicht fehlgehen in der Annahme, daß diese 40 Nem durch Fett repräsentiert werden und können nach der Formel 1 g Fett = 13,3 Nem berechnen, daß die 40 Nem = 3 g Fett entsprechen. Nach Abzug von 10 g Eiweiß und 3 g Fett, die den gesamten Nährwert der 40 g Fleisch darstellen, bleibt noch ein Gewichtsrest von 40 — 13 = 27 g, der keinen Nemwert (Nährwert) besitzt und zum überwiegenden Teil aus Wasser besteht.

Ich bringe noch 2 kurze Beispiele:

40 g Ei = 100 Nem. Eiweißgehalt 3. Das bedeutet, daß in 100 Nem Ei nicht 10 Nem, sondern 3 mal soviel = 30 Nem durch Eiweiß gedeckt sind. Dies entspricht einer Menge von 5 g ausgenütztem Eiweiß.

80 g Kartoffel = 100 Nem. Eiweißgehalt H. Der Eiweißgehalt der Kartoffel ist schwankend. Zur Sicherheit gibt v. Pirquet an, daß Kartoffeln den halben Eiweißwert der Frauenmilch haben. Statt 10 Nem sind nur 5 Nem Eiweiß darin enthalten, d. i. kaum 1 g ausgenütztes Eiweiß in 80 g Kartoffel. In der Kartoffel ist fast der gesamte Nährwert durch Stärke gedeckt.

Interessant ist, daß die Nahrungsmittel, deren Eiweißgehalt niedrig ist (wie z. B. Reis, Mais), vom Volke gerne mit Parmesankäse versetzt werden, eine sehr einfache und praktische Methode zur Ergänzung des geringen Eiweißgehaltes. Ob dieser Zusatz von Parmesankäse spontan instinktiv oder auf wissenschaftliche Begründung hin erfolgte, ist mir nicht bekannt.

Die zu reichliche Zufuhr von Eiweiß hat ebenfalls Nachteile. Vor allem wissen wir, daß „Eiweiß" bei Verwendung im Organismus sich anders verhält als im Kalorimeter. Im Kalorimeter verbrennt es mit der Entwicklung von 5,7 großen Kalorien, während im Organismus die Verbrennung nicht zu Ende geführt wird, indem nur rund 4 Kalorien zur Wirkung gelangen. Ein Teil wird als Harnstoff unverbrannt ausgeschieden und damit vorwiegend die Niere belastet, Kohlenhydrate und Fette werden vollkommen zu Kohlensäure und Wasser verbrannt, die Kohlensäure mit der Ausatmungsluft, Wasser durch Niere, Haut und Lunge leicht ausgeschieden.

Solange die zugeführte Eiweißmenge dem Minimum entspricht oder es mäßig überschreitet, müssen wir die Belastung der Niere mit in den Kauf nehmen. Sie hat erfahrungsgemäß keine schädlichen Folgen. Wir wissen aber, daß die zu reichliche Eiweißzufuhr zu Stoffwechselstörungen im Sinne der Gicht führen kann. Die Häufigkeit der Gicht in England und anderen Ländern mit fleischessender Bevölkerung wird allgemein mit dem Eiweißreichtum der Fleischnahrung in Beziehung gebracht.

Als Maximum der Eiweißzufuhr gibt v. Pirquet den relativen Wert 20 Proz. des Nemwertes der täglichen Nahrung an. Diese Zahl ist natürlich willkürlich. Der Eiweißgehalt der täglichen Nahrung soll also zwischen 10 und 20 Proz. des Nemgehaltes liegen (nicht wesentlich über 10). Beträgt z. B. der Wert der Tagesnahrung 3500 Nem = 35 hn, so sollen in dieser 350 Nem = 35 Dekanem Eiweiß enthalten sein. 35 hn ist die durchschnittliche Nahrungsmenge des Erwachsenen bei stehender Beschäftigung, also leichter Arbeit, das würde im Gewicht 60 g Eiweiß pro die bedeuten, eine Zahl, die wesentlich tiefer als die Zahl von Voit liegt. Auch bei schwererer Arbeit (Tagesmenge 50 hn) ist 10 Proz. des Nemgehaltes in Eiweiß erst etwas über 80 g pro Tag. Ich habe soeben betont, daß die allzureichliche Eiweißzufuhr über das nötige Maß hinaus gesundheitsschädlich ist. Diese übermäßige Eiweißzufuhr ist aber auch ökonomisch schlecht. Die Physiologie lehrt, daß das über den Bedarf überflüssig Zugeführte nicht mehr als Baustoff verwendet wird, sondern als Brennstoff in einer Linie mit Kohlenhydrat und Fett. Als Brennstoff wird aber das Eiweiß, wie schon erwähnt, in Organismus schlecht ausgenutzt, von 5,7 Kalorien werden

1,6 Kalorien gar nicht ausgenutzt, somit nutzlos zugeführt, 1,6 Kalorien gehen vorwiegend als Harnstoff unverbrannt durch die Nieren ab. Wenn Eiweiß als Baustoff verwendet wird, so müssen wir diesen Verlust als unvermeidlich hinnehmen; denn Kohlenhydrat und Fett können keinen Baustoff liefern. Als Brennstoff eine Substanz zu verwenden, die nicht vollständig verbrennt, wäre nur dann berechtigt, wenn wir keine besseren Brennstoffe besitzen würden. Dies ist nicht der Fall. Kohlenhydrate und Fette taugen viel besser zum Verbrennen als das Eiweiß. Würde Eiweiß billiger sein, als Kohlenhydrate und Fette, so würde diese Überlegung vielleicht nicht so in Betracht kommen. Nun gehören aber die besonders eiweißreichen Nahrungsmittel (Fleisch, Ei) als tierische Produkte zu den teuersten Nahrungsmitteln. Das hoch zusammengesetzte Eiweißmolekül bedarf zu seinem Aufbau einer mühsameren Arbeit, das tierische Eiweiß wird gar erst aus dem pflanzlichen Eiweiß, das zuerst zerschlagen wird, wieder aufgebaut, dabei geht, wie erwähnt, Nahrungssubstanz für den eigenen Gebrauch des tierischen Organismus verloren. Dieser komplizierte Umwandlungsprozeß zum tierischen Eiweiß bewirkt den hohen Preis dieses Eiweißes. Wenn ich dann dieses teuere Eiweiß überhaupt verwende, dann soll ich es höchstens als Baumaterial verwenden. Wenn ich, statt mit Kohlenhydraten und Fetten die Verbrennung zu decken, mit so teuerem Material wie tierisches Eiweiß einheize, dann treibe ich einen ähnlichen Luxus, als wenn ich einen Ofen statt mit einfachem Knüppelholz mit Bauholz oder gar mit Fensterrahmen, Türen oder mit Klavieren einheizen würde. Das Klavier soll zum Klavierspielen benutzt werden, dann erfüllt es seinen Zweck. Man kann natürlich auch mit den Holzbestandteilen eines Klavieres einheizen, aber jedermann würde ein solches Vorgehen für Unsinn erklären. Die Überschätzung des Fleisches als kräftige Nahrung hat leider zu der schon gelegentlich der Fettfrage erörterten schädlichen Richtung unserer landwirtschaftlichen Produktion geführt, zum krampfhaften Bemühen recht viel Fleisch- und Fettmast bei Tieren zu treiben, wie erwähnt, auf Kosten der für uns so wichtigen Nahrungsmittel.

Diese ökonomischen Betrachtungen beziehen sich vor allem auf das tierische Eiweiß. Die Zufuhr von pflanzlichem Eiweiß führt selten zu übermäßiger Eiweißzufuhr, weil der Eiweißgehalt dieser Nahrungsmittel mit Ausnahme der Hülsenfrüchte ein geringer ist. Die Überschreitung des Eiweißmaximums ist vornehmlich bei reichlicher Fleischnahrung zu befürchten, die Unterschreitung des Minimums an Eiweiß ist bei der jetzigen Ernährung nicht zu fürchten. Gefahr für Unterschreitung des Eiweißminimums besteht dann, wenn ein großer Teil der Nahrung Fett und Zucker enthält, beides Nahrungsmittel, die völlig eiweißfrei sind. Die Kriegsnot hat dazu geführt, daß diese beiden Nahrungsmittel sehr knapp bemessen sind.

Der Wasser- und Salzgehalt der Speisen — ebenfalls als Baustoffe des Organismus wichtig — sind bei unserer Ernährung in der Regel entsprechend. Die Bedeutung der Gemüse, die Art ihrer Zubereitung

mit Rücksicht auf ihre Eigenschaft als Salzträger ist heute allgemein im Volke bekannt und bedarf an dieser Stelle keiner eigenen Besprechnung.

Die Berechnung des Alkohols nach Nemwert hat v. Pirquet unterlassen, ebenso die Einschätzung der organischen Säuren. Letztere, weil sie nur in sehr geringer Menge in Frage kommen und daher vernachlässigt werden können — in größerer Menge regen sie die Peristaltik an und bewirken vermehrte Stuhlentleerungen, so daß daraus sogar Nahrungsverluste resultieren. Die Beurteilung des Alkoholwertes hat v. Pirquet vermieden, weil die Frage noch strittig ist. Hier sieht man deutlich, wie kalorischer Wert und physiologischer Nutzeffekt doch zwei verschiedene Dinge sein können. Zweifellos repräsentiert der Zuckergehalt gewisser Bier- und Weinsorten einen bestimmten Nährwert. Aber der Alkohol hat bekanntlich schädliche Wirkungen auf die meisten Organe. Die vom Alkohol als solchen frei werdenden Wärmekalorien gehen überdies zum Teil dadurch verloren, daß die Hautgefäße erweitert werden und damit die Wärmeabgabe gesteigert wird. Diese gesteigerte Wärmeabgabe kann bei zu geringer Bedeckung des Körpers mehr ausmachen, als die vom Alkohol gebildete Wärmemenge. Der Alkohol ist als Nahrungsmittel besser abzulehnen.

Ich komme zum zweiten Hauptpunkt des v. Pirquetschen Ernährungssystems, der Berechnung des täglichen Nahrungsbedarfes aus der Sitzhöhe.

Wenn wir die tägliche Nahrungsmenge eines Menschen oder Tieres berechnen wollen, so müssen wir uns über drei Begriffe im klaren sein. Das sind die Begriffe: Minimum, Maximum und Optimum der Nahrungsmenge. Unter Minimum verstehen wir diejenige Nahrungsmenge, die zum Ersatz des für die Leistung der „Innenarbeit“ verbrauchten Stoffe nötig ist; diese bezieht sich auf die Leistungen der Organe bei vollkommener Bettruhe. Als wichtigste augenfällige Leistungen haben hier die Muskelarbeit des Herzens, des Atmungsapparates, die Drüsenarbeit zu gelten. Natürlich arbeiten auch alle anderen Organe des Körpers. Dieser Tätigkeit entspricht als Nebenprodukt eine Wärmebildung, die die Festhaltung der Eigentemperatur ermöglicht. Das Körpergewicht bleibt unter Beibehaltung vollkommener Bettruhe bei Verabreichung des Minimums an Nahrung auf gleicher Höhe, da die verbrauchten Substanzen ersetzt werden. Wird dieses Minimum an Nahrung nicht verabreicht, so wird die Innenarbeit trotzdem geleistet, die hierzu nötigen Substanzen aus den Vorräten des Körpers bestritten. Da kein Ersatz durch die Nahrung erfolgt, muß das Körpergewicht abnehmen.

Das Maximum der täglichen Nahrungsmenge ist jene, die der Magendarmkanal eben noch verarbeiten kann ohne zu erkranken, diese Nahrungsmenge erreicht also die Toleranzgrenze des Darmes. Minimum und Maximum sind unter physiologischen Verhältnissen für das Einzelindividuum wenn auch nicht ganz fixe, so doch gut begrenzte Größen. Unter krankhaften Verhältnissen kann das Maximum beträchtlich schwanken und ebenfalls sehr tief sinken. Zwischen Minimum

und Maximum liegt die Ernährungsbreite, d. h. innerhalb dieser Werte kann ber Mensch ernährt werden. Der Begriff des Optimum ist vollkommen abhängig von der Funktion des betreffenden Organismus. Wir bezeichnen unter Optimum jene Nahrungsmenge, bei der der Organismus unter gleichzeitiger Leistung der von ihm geforderten Arbeit oder Funktion am besten gedeiht. Beim gesunden Erwachsenen zeigt sich dies im Gleichbleiben des normalen Körpergewichts bei geleisteter Arbeit. Der Säugling muß bei Verabreichung der optimalen Nahrungsmenge täglich und recht beträchlich zunehmen. Wachstum und Körpergewichtszunahme gehören zur normalen Entwicklung des Säuglings. Die Forderung nach täglicher Zunahme besteht in den folgenden Jahren nicht mehr, die Zunahme verlangsamt sich und ist oft erst nach längeren Zwischenräumen mit Sicherheit nachweisbar.

Die bisherige Berechnung des Nahrungsbedarfes erfolgt nach Rubner aus der äußeren Oberfläche des Körpers. Rubner hat nachgewiesen, daß der Energieverbrauch des hungernden und ruhenden Warmblüters bei ungleicher Körpergröße proportional der Körperoberfläche erfolgt. Die direkte Bestimmung der Körperfläche ist eine sehr mühselige und sie ist nicht exakt. v. Pfaundler*) hat erst jüngst auf diese Schwierigkeiten hingewiesen, auch selbst eine Methode zur Bestimmung der Körperoberfläche angegeben. Die äußere Körperfläche wird deshalb fast ausschließlich auf indirektem Wege aus dem Körpergewicht nach der Vierordt-Meehschen Formel $O = m. P^{\frac{2}{3}}$ berechnet, wobei m eine bei gleicher Körperstatur gleichbleibende Konstante ist, z. B. im Säuglingsalter durchschnittlich 11,9 beträgt und im übrigen beträchtliche Schwankungen zwischen 8,83 und 13,91 aufweist. Nach Meeh wird für Kinder jenseits des Säuglingsalters im Mittel 11,97, für Erwachsene 12,31 als Wert für m angenommen. Gegen die Zugrundelegung der äußeren Oberfläche zur Nahrungsbestimmung sind eine Reihe von Einwänden gemacht worden. Es ergeben sich Unstimmigkeiten bei der Relation: Körperoberfläche und Wärmeabgabe bzw. Kalorienbedarf bei einzelnen Tieren — die am meisten besprochene Unstimmigkeit betrifft die Kaninchenohren. v. Pirquet wendet z. B. ein, daß die Standardzahlen Rubners auf Grundlage des hungernden und ruhenden Tieres gewonnen sind.

Solche Verhältnisse sind im Leben nur ausnahmsweise vorhanden, z. B. bei bettlägerigen Kranken. Zu normalen Zeiten hungern wir nicht, sondern wir sind gewohnt mehrmals im Tage den Nahrungstrieb zu stillen. Das wachsende lebhafte Kind und der körperlich arbeitende Mann zeigen ganz andere Verbrennungen als das physiologische Experiment Rubners. Der arbeitende Mann — meint v. Pirquet — arbeitet nicht zu dem Zwecke, um seine Körpertemperatur nicht absinken zu lassen. Im Gegenteil, er muß den Überschuß der gebildeten Wärme durch Schwitzen von sich abwälzen. Die vom Körper gebildete Wärme ist nicht Hauptzweck des Lebensvorganges, sondern ein Nebenprodukt desselben.

Ohne auf eine genaue Besprechung des energetischen Oberflächengesetzes hier einzugehen, verweise ich auf die oben erwähnte unge-

*) Körpermaßstudien. Verlag Julius Springer, Berlin.

mein interessante kritische Studie v. Pfaundlers. Mit Nachdruck weist dieser Autor darauf hin, daß der Ausdruck in der Vierordt-Meehschen Formel m. $P^{\frac{2}{3}}$ nichts anderes bedeutet als die arithmetische Reduktion eines kubischen dreidimensionalen Körpermaßes (Volumen) in ein quadratisches zweidimensionales d. i. ein Flächenmaß. Zu der Größe $P^{\frac{2}{3}}$ haben also prinzipiell die sämtlichen Flächendimensionen des Körpers genau dieselben Beziehungen wie die äußere Körperfläche. Jeder homologe Querschnitt des Gesamtkörpers oder irgendeines Körperteiles, jedes Lumen von Gefäß, Herz, Darmkanal, jede innere Oberfläche, jede Respirations-, Resorptions-, Sekretionsfläche usw. Die Oberfläche jeder Darmzotte, jeder Zelle und damit auch alle von Flächengrößen abhängigen Funktionswerte sind ceteris paribus bei ähnlichem Körperbau in gleichem Maße dem Werte $P^{\frac{2}{3}}$ proportional wie die Hautoberfläche. Der Vergleich von Energieumsatz und Körpermaß enführt sonach, sagt Pfaundler, vielleicht zum Schlusse, daß der Energieumsatz allgemein eine Flächenfunktion ist. Dies muß nicht gerade die äußere Oberfläche des Körpers sein. v. Pfaundler zitiert Hößlin, der in geistvoller Weise zeigte, daß die Hautoberfläche selbst gar nicht als Maß des Energieumsatzes in Betracht kommen könne und der andere Möglichkeiten erwog, so versuchte er nachzuweisen, daß der Sauerstoffverbrauch proportional ist der durch den Körper zirkulierenden Sauerstoffmenge. Diese hat Beziehung zum Lumen der Blutgefäße eines Körperquerschnittes und dieses wieder ist bei homologem Bau des Gefäßbaumes proportional der $^2/_3$-Potenz des Gewichtes. Hößlin meint weiter, daß die Höhe der Nahrungszufuhr der ideellen Darmoberfläche, diese aber wieder dem Körperquerschnitt, also der $^2/_3$-Potenz des Gewichts proportional gehe. Auch aus anderen Sätzen leitet v. Hößlin ab, daß der Umsatz des ganzen Körpers gleich $\alpha\, P^{\frac{2}{3}}$ sein müsse, also proportional der $^2/_3$-Potenz des Gewichtes. v. Pirquet war vollkommen unabhängig von Hößlin und Pfaundler auf einem ganz anderen Wege durch Studien über die Pulsfrequenz ebenfalls zu ähnlichen Anschauungen bezüglich der $^2/_3$ Potenz des Gewichtes gekommen wie die genannten Autoren. v. Pirquet faßt die Daten von Voit und Rubner auch nicht vom Gesichtspunkte der Hautoberfläche ($O = m. P^{\frac{2}{3}}$) im Sinne Rubners auf, sondern ebenfalls in ihrer Beziehung eben zur $^2/_3$-Potenz des Gewichtes. v. Pirquet sieht in der $^2/_3$ Potenz des Gewichtes eine berechtigte Grundlage für die Nahrungsbestimmung, aber nicht die damit in Beziehung gebrachte Hautoberfläche.

Diese $^2/_3$-Potenz des Gewichtes leidet bei ihrer Umsetzung in den praktischen Gebrauch an einer unüberwindlichen Schwierigkeit. Für die Berechnung bedeutet die $^2/_3$-Potenz ein Kubikwurzelziehen und das ist eine zu komplizierte Rechenaufgabe. Auch die Kalorienberechnung Rubners wurde in praxi nicht nach dieser Formel berechnet, sondern in der Weise abgekürzt, daß man auf Körpergewicht bezogene Durchschnitts-

werte auf den Tabellen ablas und danach die Kalorienmenge vorschrieb. v. Pirquet suchte nach einer quadratischen zweidimensionalen Größe, also einem Flächenmaß, welches in inniger Beziehung zu der $^2/_3$-Potenz des Gewichtes steht, die aber berechnet werden konnte mit Vermeidung des Kubikwurzelziehens durch einfaches Quadrieren eines linearen Maßes. Dieses für das System v. Pirquet so bedeutungsvolle Maß ist die Sitzhöhe die Distanz vom Scheitel bis zur Sitzfläche. v. Pirquet war auf die Wichtigkeit dieses Maßes gelegentlich seiner Studien über die körperliche Entwicklung aufmerksam geworden und konnte feststellen, daß zwischen Sitzhöhe und Körpergewicht ein leicht zu merkendes ungemein einfaches Verhältnis in dem Sinne besteht, daß die Sitzhöhe eines Menschen zur dritten Potenz erhoben mit geringen Abweichungen dem 10fachen Körpergewicht (bei gutem Ernährungszustand) entspricht. Ein lineares Maß zur dritten Potenz erhoben, entspricht einem regelmäßigen Würfel mit dem linearen Maß als Seite. Mit anderen Worten, in einem Würfel, dessen Seite der Sitzhöhe eines Menschen entspricht, haben bei Ausnützung jeglichen Platzes zehn Menschen der gleichen Sitzhöhe und des gleichen Ernährungszustandes Platz. Diese Tatsache ist deswegen wichtig, weil es bei der Relation Sitzhöhe$^3$ = zehnfaches Gewicht, abgekürzt $Si^3 = Ge$ sehr leicht ist, die Kubikwurzel aus dem 10fachen Sollgewicht zu bekommen. Die dritte Wurzel entspricht nämlich der Sitzhöhe, einem Längenmaß, das ich einfach mit dem Zentimetermaß bestimme. Die Sitzhöhe eines Menschen kann ich mir auch als Seite eines Würfels vom Volumen des zehnfachen Gewichtes denken, die Sitzhöhe ist mit anderen Worten das lineare Maß für den Würfel des zehnfachen Gewichtes.

Von diesem linearen, leicht zu gewinnenden Maß der Sitzhöhe kann ich einfach zu einer Fläche kommen, wenn ich die Sitzhöhe zum Quadrate erhebe. Diese quadratische Fläche stellt mir eine $^2/_3$-Potenz des 10fachen Gewichtes dar. Hier nochmals die Ableitung:

$$\text{Sitzhöhe} = \text{Si}$$
$$\text{10faches Gewicht} = \text{Ge (Gewicht zehnfach)}$$
$$\text{Ge} = \text{Si}^3$$
$$\sqrt[3]{\text{Ge}} = \text{Ge}^{\frac{1}{3}} = \text{Si}$$
$$(\sqrt[3]{\text{Ge}})^2 = \text{Ge}^{\frac{2}{3}} = \text{Si}^2$$

Man könnte theoretisch die Nahrungsmenge ohne weiteres auf diese Fläche beziehen. v. Pirquet untersuchte jedoch, ob für diese durch theoretische Überlegung gefundene Fläche nicht doch eine reelle praktische Grundlage zu finden wäre und dachte vor allem daran, die Darmoberfläche als Nahrungsfläche in ihrer Beziehung zur Sitzhöhe zu studieren, von der Überlegung ausgehend, daß ja die Nahrung wirklich vom Darmkanal aufgenommen wird und da ergaben sich ungemein leicht zu merkende Zahlen.

Will ich die Größe der resorbierenden Darmfläche berechnen —

im Magen wird nichts resorbiert — so kann ich mir den Darm (Duodenum, Dünn- und Dickdarm) aufgeschnitten denken. Diese Fläche entspricht einem Rechtecke, dessen Flächeninhalt dadurch zu berechnen ist, daß man die Länge desselben mit der Breite multipliziert.

v. Pirquet fand nun eine interessante Arbeit Hennings aus dem Jahre 1881, in der nachgewiesen wurde, daß die Länge des Darmes bei Kind und Erwachsenen leicht aus der Sitzhöhe zu berechnen ist. Die Länge des Darmes ist gleich der zehnfachen Sitzhöhe. Der Neugeborne hat eine Sitzhöhe von ca. 33 cm; sein Darm ist 3,30 m lang. Die Sitzhöhe des erwachsenen Mannes beträgt ca. 87 cm; sein Darm ist 8,70 m lang. $L = 10\,Si$.

Ich benötige nunmehr die Kenntnis der Breite des Darmes. Diese ist natürlich ein willkürliches Maß. Ich kann den Darm mehr oder weniger stark ausdehnen. Würde die durchschnittliche Breite des Darmes bei Kind und Erwachsenen dem Werte von $\frac{Si}{10}$, also dem zehnten Teil der Sitzhöhe entsprechen, so würde die Multiplikation Länge $\times$ Breite $(10\,Si \times \frac{Si}{10})$ den Wert $Si^2$ ergeben, also denjenigen Wert, den v. Pirquet als leicht zu errechnende $^2/_3$-Potenz des zehnfachen Gewichtes angegeben hat.

Das Studium der in der Literatur vorliegenden Berechnungen des Darmvolumens ergibt, daß die Annahme der durchschnittlichen Darmbreite mit $\frac{Si}{10}$ berechtigt ist, so daß die für die praktische Durchführung des v. Pirquetschen Systems ungemein einleuchtende plastische Vorstellung erlaubt ist, daß die resorbierende Fläche des Darmes eine Fläche bedeckt, die gleich ist dem Quadrate, das ich über der Sitzhöhe des Menschen errichte. Diese Relation besteht durch das ganze Leben.

Mit der Tatsache, daß die $^2/_3$-Potenz des 10 fachen Normalgewichtes gleich dem Quadrate der Sitzhöhe und dieses gleich der resorbierenden Darmfläche ist, gewinnt die Idee v. Pirquets, die aufgenommene Nahrung auf das Quadrat der Sitzhöhe zu beziehen, eine für jedermann verständliche rationelle Grundlage. Wenn ich die täglich aufgenommene Nahrungsmenge in Beziehung zur resorbierenden Darmfläche bringe, so ist dies eine Vorstellung, die der Wirklichkeit entspricht. Wir nehmen in unserem Reservoir, dem Magen die Nahrung auf, bereiten sie hier zur Verwertung im Darm vor und vom Magen aus ergießt sich die Nahrung auf die Darmfläche, um hier nach weiterer Aufschließung aufgesaugt zu werden.

Man kann sich den Darm in einzelne Stücke zerschnitten und in einem quadratischen Rahmen aufgespannt denken, dessen Seitenlänge gleich der Sitzhöhe ist, darüber den mit Nahrung gefüllten Magen, dessen Pylorus von Zeit zu Zeit geöffnet wird, um Speisebrei auf den Darm ausfließen zu lassen.

Dieser Berechnung der Darmoberfläche kann natürlich eine Reihe von Einwendungen gemacht werden.

Der erste Einwand, der gewöhnlich gemacht wird, ist der, daß als resorbierende Oberfläche des Darmes nicht einfach die makroskopisch sichtbare Fläche des Darmes angesehen werden darf. So gehören zum mindesten zur Oberfläche sämtliche Zotten. Dies ergäbe natürlich eine enorme Fläche. Wenn man dann noch überdies die mikroskopische Oberfläche als Grundlage fordern will, so würden die Werte ins Abenteuerliche steigen.

Deswegen sei hier nochmals klar und deutlich hervorgehoben: **Das Wesen der v. Pirquetschen Berechnung liegt in der Beziehung der täglichen Nahrung zur $^2/_3$-Potenz des 10fachen Gewichtes. Hier** befindet sich der Schwerpunkt der Auffassung. **Die Identifizierung der $^2/_3$-Potenz** des 10fachen Gewichtes mit **der resorbierenden Darmfläche ist ein erlaubtes plastisches** Maß, welches die Popularisierung des Systems erfahrungsgemäß erleichtert. Man kann nicht erwarten, daß bei der geringen Entwicklung des mathematischen Denkens in der Bevölkerung das Arbeiten mit der $^2/_3$-Potenz des 10fachen Gewichtes jemals festen Boden finden kann.

Für diejenigen Ärzte, welche für die Beziehung der Hautoberfläche nach Vierordt-Meeh zur Darmoberfläche (der $^2/_3$-Potenz des 10 fachen Gewichtes) Interesse haben, sei folgendes bemerkt.

Hautoberfläche nach Vierordt-Meeh $= 12{,}3 \cdot \mathrm{Ge}^{\frac{2}{3}}$

Darmfläche „ Pirquet $= (10\ \mathrm{Ge})^{\frac{2}{3}}$

Hautoberfläche: Darmfl. $= 12{,}3 \cdot \mathrm{Ge}^{\frac{2}{3}} : 10^{\frac{2}{3}} \cdot \mathrm{Ge}^{\frac{2}{3}} = 12{,}3 : 4{,}65 = 1000 : 378 = 265 : 100$

d. h. die Hautoberfläche des Menschen ist ungefähr $2^1/_2$ mal so groß als die Darmfläche. Aus der Darmfläche läßt sich die Hautoberfläche durch Multiplikation mit 2,65 berechnen.

Auf welche Weise können wir nun den täglichen Nahrungsbedarf eines Menschen in Beziehung zur Darmfläche bringen? Hier ergänzt sich diese Idee v. Pirquets mit der Berechnung der Nahrungsmittel nach dem Nemsystem in ausgezeichneter Weise.

Um die Grundlagen des Bedarfes unter verschiedenen Verhältnissen kennen zu lernen, hat v. Pirquet die bisher vorliegenden experimentellen Angaben der Literatur über den Nahrungsbedarf des Menschen an ausgenützten Kalorien in Nemwert umgerechnet, ferner wurde zuerst bei Säuglingen, Kindern verschiedenen Alters und Erwachsenen die spontane Nahrungsaufnahme in Nemwert täglich aufgeschrieben, ein zehntägiger Durchschnitt genommen und diese Nemmenge in Beziehung zum Sitzhöhequadrat = abgekürzt Siqua — der supponierten Darmfläche — gebracht. Die Aufschreibung der Nahrung durch das Pflegepersonal wurde dadurch erleichtert, daß die einzelnen Speisen entweder den Nemwert von 1 hn (Hektonem) oder mehreren ganzen hn betrugen. Das Frühstück eines Kindes bestand z. B. aus 100 g Milch (= 1 hn), 17 g Zucker in 100 Wasser (= 1 hn), 60 g Brot (= 2 hn) und 20 g Käse oder 30 g Marmelade (beides = 1 hn). Dann mußte die Schwester bei der auf der Tabelle vorgeschriebenen Speiserubrik den Hektonemwert (nicht das Gewicht der Speise) aufschreiben. Analog erfolgte die Aufschreibung der übrigen Speisen; Suppen und Gemüse wurden meist als Gleichnahrung gekocht, so daß das Gewicht der Speise 200 oder 300 g derselben Anzahl von

Nem, also 2 oder 3 hn entsprach. Diese Speisen wurden mit graduierten Schöpfern ausgeteilt. Abends konnte sehr leicht die Endsumme der am Tage verzehrten Hektonemzahl durch Addition gewonnen werden. Gleichzeitig wurde kontrolliert, ob der Eiweißgehalt der Nahrung mindestens 10 Proz. des Nemgehaltes erreichte.

v. Pirquet gewann auf diese Weise eine große Zahl von Einzeldaten über die spontan aufgenommene Nahrung in Nemwert und berechnete ihr Verhältnis zum Quadrate der Sitzhöhe (Siqua). Zu- und Abnahmen wurden entsprechend berücksichtigt, durch graphische Verwertung wurden Durchschnittswerte gesucht, die zur Grundlage der quantitativen Berechnung des Nahrungsbedarfes werden sollten. Nach genügendem Einblick in die Verhältnisse der spontanen Nahrungsaufnahme — wir verfügten über ca. 30000 Versuchstage — wurde auf Grund der gewonnenen Zahlen die Nahrungsaufnahme nicht mehr dem freien Willen überlassen, sondern bewußt vorgeschrieben und so neuerlich auf umgekehrtem Wege die Richtigkeit der errechneten Bedarfszahlen erhärtet. Erst nachdem auch darüber durch ebensoviele Zahlen Klarheit geschaffen war, ist v. Pirquet mit seinem System in die Öffentlichkeit getreten. Gehen wir nun zur Berechnung des Tagesbedarfes über. Ich erinnere daran, daß für die tägliche Nahrungsmenge aller Menschen zwei relativ fixe Werte bestehen, das Maximum und das Minimum. Das Maximum, diejenige Nahrungsmenge, die der Darmkanal eben noch verträgt ohne Schaden zu leiden, beträgt in Nemwert ausgedrückt 1 Nem pro $cm^2$ Darmfläche. Die Menge dieser Nahrung in Nemwert beträgt daher soviel Nem als die Darmfläche $cm^2$ besitzt. Da die Darmfläche $= Si^2\ cm^2$, so ist das Maximum $= Si^2$ Nem. Das Maximum der täglichen Nahrungsmenge bei einem Säugling von 40 cm Sitzhöhe beträgt $40^2 = 1600$ Nem; da dieser Säugling noch allenfalls Frauenmilch allein trinkt, 1600 g Frauenmilch. Beim erwachsenen Mann z. B. mit 90 cm Sitzhöhe beträgt das Maximum an täglicher Nahrung in Nemwert $90^2 = 8100$ Nem, d. i. der Wert von 8,1 l Milch. Diese Nahrung würde natürlich nicht in Form von Milch aufgenommen werden, sondern in Form gemischter Kost, die in Nemwert berechnet wird.

Sitzhöhe zum Quadrat (abgekürzt Siqua) ergibt also das Maximum der täglich zuführbaren Nahrung in Nemwert, wir können mit anderen Worten auch sagen: Statt Siqua in Nem setzen wir Siqua $= {}^{10}/_{10}$ Nem Siqua oder 10 Dezinem Siqua. Das Maximum $= 10$ Dezinem Siqua.

Das Minimum an täglicher Nahrungsmenge, das wie erwähnt zur Deckung des Bedarfes für „Innenarbeit" nötig ist, beträgt ${}^{3}/_{10}$ des Maximum d. i. ${}^{3}/_{10}$ Siqua oder 3 Dezinem Siqua. Der oben erwähnte Säugling von 40 cm Sitzhöhe könnte mit $1600 \text{ Nem} \times {}^{3}/_{10} = 480$ Nem oder Gramm Frauenmilch, der Erwachsene mit 90 cm Sitzhöhe mit $8100 \text{ Nem} \times {}^{3}/_{10} = 2430$ Nem seine Innenarbeit decken. Der Säugling würde bei dieser Nahrungsmenge und normalem Verhalten Körpergewichtsstillstand aufweisen, der Erwachsene nur bei vollkommener Bettruhe. Bei schweren fieberhaften Erkrankungen kann auch beim Erwachsenen gelegentlich

Kuhmilch wirklich die einzige Nahrung sein. Da für den praktischen Gebrauch Kuhmilch und Frauenmilch im Nemwert gleich sind, lernen wir aus der eben durchgeführten Berechnung, daß zur Deckung des Minimums beim Erwachsenen mit einer Sitzhöhe von 90 cm 2,43 l Milch nötig sind.

Das Optimum der täglichen Nahrungsmenge ist in verschiedenen Lebensaltern und bei verschiedener Beschäftigung sehr wechselnd. Die Berechnung des täglichen Nahrungsbedarfes erfolgt daher immer in der Weise, daß vor allem das Minimum gedeckt werden muß. Für alle Funktionen des Organismus muß erst Nahrung zum Minimum dazugeschlagen werden. In krankhaften Zuständen kann das Optimum gleich dem Minimum sein oder vorübergehend unter das Minimum sinken (Fasten bei Magendarmstörungen). Andererseits kann bei schwerster Arbeit (Schwerschmiede, Holzhauer) oder bei Ammen, die neben ihrem eigenen Kinde andere zu stillen haben, die optimale Nahrung gleich dem Maximum sein. Bei den Arbeitstieren erweist sich die maximale Ernährung bei maximaler Beanspruchung der Leistungsfähigkeit als das optimale. In der Regel steht das Optimum zwischen Minimum und Maximum.

Die zum Minimum von 3 Dezinem Siqua hinzukommenden Zuschläge sind leicht nach folgender Übersicht zu berechnen:

| | |
|---|---|
| für Wachstum | 1 Dezinem |
| „ Fettansatz | 1—2 Dezinem |
| „ sitzende leichte Beschäftigung | 1 Dezinem |
| „ stehende Beschäftigung | 1 weiteres Dezinem |

(leichte körperliche Arbeit oder mäßig lebhafte Bewegung, Spielen der Kinder).

Für schwere körperliche Arbeit müssen entsprechend größere Zuschläge gegeben werden.

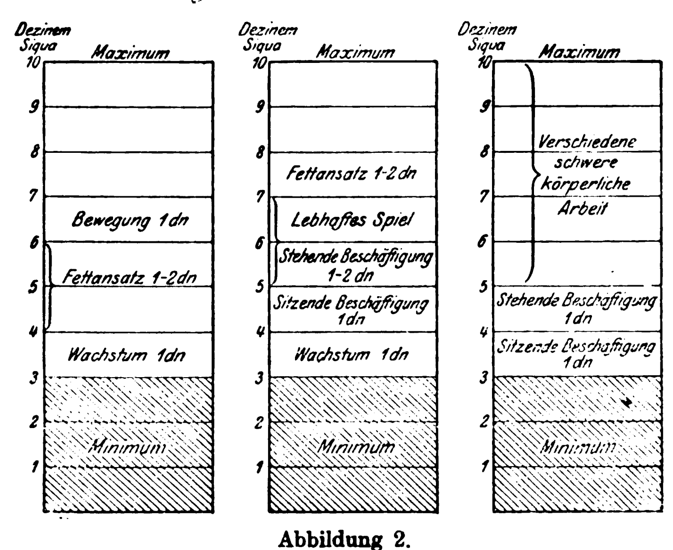



Abbildung 2.

Nehmen wir praktische Beispiele.

Erstes Lebenshalbjahr: Minimum 3 Dezinem Siqua
Zuschläge für Wachstum 1 „ „
„ „ Fettansatz 1—2 „ „
Summe 5—6 Dezinem Siqua.

Zweites Lebenshalbjahr: Minimum 3 Dezinem
Zuschläge für Wachstum 1 „
„ „ Fettansatz 1 „
„ „ Sitzen und
andere Muskelbewegungen 1—2 „ je nach der Lebhaftigkeit
Summe 6—7 Dezinem Siqua.

Zweites Lebensjahr
— Ende des Kindesalters: Minimum 3 Dezinem
Zuschläge für Wachstum 1 „
„ „ stehende Beschäftigung
„ „ Bewegung, Herumlaufen
beim Spiel 2—4 „
je nach Lebhaftigkeit
Summe 6—8 Dezinem Siqua.

Im Pubertätsalter wird ebenfalls 7—8 dn Siqua benötigt.

Will man Fettansatz erzielen wie bei unterernährten Individuen oder bei Rekonvaleszenz nach Erkrankungen, dann wird man die Bewegung einschränken bzw. durch Bettruhe ausschalten und soviel Nahrung geben wie bei reichlicher Bewegung; dann wird der Nahrungsüberschuß, der sonst für Bewegung verwendet wurde, für Ansatz von Fett und auch Eiweiß ausgenutzt. Das ist ja der Sinn der Liegekur zu Mastzwecken.

Beim Erwachsenen fällt der Zuschlag für Wachstum weg, ebenso Zuschläge für Fettansatz außer bei unterernährten Individuen und Rekonvaleszenten, daher läßt sich die Nahrungsmenge wie folgt berechnen:

Minimum . . . . . . . . . . . . . . . 3 Dezinem Siqua
Zuschlag für vorwiegend sitzende Beschäftigung: 1 Dezinem
Summa 4 Dezinem Siqua

Z. B. Beamter (Bureauarbeiter, Hausfrau im kleinen Haushalt).

Stehende Beschäftigung bei mittlerer Arbeit + 1 dn Siqua — Mehrzahl der Erwachsenen in Intelligenzberufen
Summe 5 dn Siqua

Schwere körperliche Arbeit je nach Intensität + 1—5 dn Siqua
Summe 6—10 dn Siqua

Ich habe erwähnt, daß beim Erwachsenen die Kontrolle der richtigen (optimalen) Nahrungsmenge darin besteht, daß derselbe bei geleisteter Arbeit sich im gleichen Körpergewichte (dieses als normal vorausgesetzt) erhält.

Es kann nach dem Gesagten niemandem Schwierigkeiten machen,

die für $24^h$ nötige Nahrungsmenge für sich oder andere Menschen in Hektonem auszurechnen. Nehmen wir als Beispiel den Erwachsenen (Mann) mit 90 cm Sitzhöhe, so ergibt sich für stehende Beschäftigung bei mittlerer Arbeit = 5 dn Siqua

Si = 90 cm
Siqua = 8100 nem

$$\text{Optimum} = 5 \text{ dn Siqua} = 8100 \times \frac{5}{10} = 8100 : 2 = 4050 \text{ Nem} = 40{,}5 \text{ hn}$$

oder rund 40 hn (der Nemwert von 4 l Milch);
oder 10 Jahre alter Knabe, mäßig lebhaft; Sitzhöhe = 70 cm
optimaler Nahrungsbedarf 7 dn Siqua

Si = 70 cm
Siqua = 4900
Optimum : 7 dn Siqua = $4900 \times {}^{7}/_{10}$ = 3430 Nem = rund 35 hn.

Man darf sich nicht wundern, wenn ein Knabe von 10 Jahren soviel oder mehr ißt wie ein Erwachsener bei sitzender Beschäftigung.

Die bei den verschiedenen Rechnungen resultierenden Hektonemzahlen werden bei Zahlen von 20 Hektonem aufwärts immer nach unten oder oben auf 5 ganze hn abgerundet, um die Nahrungsverteilung zu vereinfachen. Erhält man z. B. bei einer Berechnung 28,2 Hektonem als Ergebnis, dann rundet man diese Zahl auf 30 hn, beim Ergebnis 23 hn auf 25 hn ab usw. v. Pirquet hat zur leichteren Übersicht die Hektonemzahlen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70 als I., II., III., IV., V., VI., VII., Nahrungsklasse bezeichnet, die dazwischen liegenden Hektonemzahlen 15, 25, 35, 45, 55, 65 als Ia., IIa., IIIa., IVa., Va., VIa., VIIa., Nahrungsklasse.

Für die verschiedenen Lebensalter und Berufe resultieren durchschnittlich folgende Hektonemwerte (Nahrungsklassen):

| Säuglinge anfangs ansteigend | Säuglinge vom 8. Mte. b. Mitte d. 2. Lebensj. | 2—3 Jahre |
|---|---|---|
| bis 10 hn (I. Kl.) | 10—15 hn | 20 hn (II. Kl.) |

| 4—7 Jahre | 8—11 Jahre | Mädchen v. 12. Jahr b. z. Abschl. d. Pubertät u. Knaben 12—14 Jahr | Knaben v. 15 Jahren b. z. Abschl. d. Pubertät |
|---|---|---|---|
| 25 hn (IIa) | 30 hn (III) | 35 hn (IIIa) | 40 hn (IV. Kl.) bis 45 „ (IVa. Kl.); |

für Erwachsene ungefähr folgende Zahlen:

IIa (25 hn), Frau mit sitzender Lebensweise ohne Arbeit, ohne Spazierengehen;

III = 30 hn, Frau mit sitzender Lebensweise und leichter häuslicher Arbeit oder Einkaufen;

IIIa = 35 hn, Frau mit stehender leichter Beschäftigung oder sitzende mit körperlicher Arbeit; Mann in sitzender Beschäftigung, ohne körperliche Arbeit;

IV = 40 hn, Frau mit stehender Beschäftigung und körperlicher Arbeit;
Mann „ „ „ ohne körperliche Arbeit
oder sitzender Beschäftigung mit körperlicher Arbeit;

IVa = 45 hn, Mann mit stehender Beschäftigung und körperlicher Arbeit;

V = 50 hn, Mann mit schwerer Arbeit; marschierender Soldat im Felde.

Bei Erwachsenen und größeren Kindern in Rekonvaleszenz erfolgt die Versetzung in die nächst höhere Nahrungsklasse, ebenso können bei schwerer Arbeit noch weitere Zuschläge gegeben werden.

Wichtig ist für die Bestimmung der Hektonemzahlen pro Tag die richtige Messung der Sitzhöhe. Bei Säuglingen gelingt dies am leichtesten bei Rückenlage des Kindes am besten im Epsteinschen Maßtisch, in Ermanglung desselben kann man sich den Abschluß der Kopfebene und Gesäßebene durch ein Brett oder Buch improvisieren. Bei größeren Kindern erfolgt die Messung am leichtesten im Sitzen auf einer ebenen Tischfläche, wobei auf gerades Sitzen gesehen werden muß. In Scheitelhöhe wird zu dem senkrecht gehaltenen Maßband ein Brett oder Buch quer gehalten, um das Ablesen zu erleichtern. v. Pirquet hat einen einfachen vierkantigen Maßstab herstellen lassen, auf dem neben der Zentimeterlänge (zum Ablesen der Sitzhöhe) direkt die ausgerechneten abgerundeten Hektonemzahlen (= Nahrungsklassen) bei Annahme eines Bedarfes zwischen 3 und 7 Dezinem Siqua abgelesen werden können. Man kann sich den Wert 7 Dezinem Siqua, der für reichliche Ernährung im mittleren Kindesalter genügt, auch auf einem einfachen flachen Lineal von 100 cm Länge folgendermaßen selbst einzeichnen:

| Sitzhöhe in cm | Tagesmenge Hektonem | Nahrungsklasse |
|---|---|---|
| 42—50 | 15 | Ia |
| 51—56 | 20 | II |
| 57—62 | 25 | IIa |
| 63—68 | 30 | III |
| 69—73 | 35 | IIIa |
| 74—78 | 40 | IV |
| 79—82 | 45 | IVa |

Maßstab und Nahrungsklasseneinteilung haben sich namentlich bei Massenernährung von Kindern verschiedener Altersstufen sehr bewährt, da man auf diese Weise eine rasche Übersicht über den täglichen Nahrungsbedarf bekommt. Überdies werden die Kinder gelegentlich der Ausspeisung nicht dem Alter sondern nach Nahrungsklassen geordnet gesetzt, so daß die Nahrungsverteilung für jede Nahrungsklasse außerordentlich leicht zu kontrollieren ist. Die Nahrungsmenge, die jedes Kind vorgesetzt bekommt, ist der Verdauungskraft und Größe des Darmkanales angepaßt, es fällt die Gefahr der Gefühlsdosierung fort.

Wie soll man nun die nach der Sitzhöhe berechnete Hektonemzahl dem Kinde oder Erwachsenen im Laufe des Tages verteilen? Auch dafür gibt v. Pirquet einfache Regeln.

Der Neugeborene, der bis zum Moment der Geburt kontinuierlich ernährt war, muß an diskontinuierliche Ernährung gewöhnt werden. v. Pirquet hält für die ersten Tage dreistündige Pausen bei acht Mahl-

zeiten für das Rationelle. Solange das Kind Brustmilch oder Kuhmilch bekommt, können die einzelnen Mahlzeiten an Größe gleich sein. Bei Ernährung an der Brust schwankten in der Regel die einzelnen Mengen. v. Pirquet gibt eine Kompaßuhr an ($12^h$ Mitternacht im Norden, $12^h$ mittags im Süden), nach der die Mahlzeiten angeordnet werden sollen. Die einzelnen Mahlzeiten werden im Beginn um $3^h$ früh, $6^h$, $9^h$, $12^h$ mittags, $3^h$, $6^h$ nachm., $9^h$ abends und $12^h$ mitternachts verabreicht. Zuerst wird dann die Mitternachtsmahlzeit weggelassen, so daß 7 Mahlzeiten erübrigen, nach 2 Wochen wird auch die Mahlzeit um $3^h$ morgens weggelassen, so daß der Säugling 6 Mahlzeiten erhält, die erste um $6^h$ morgens, die letzte um $9^h$ abends. Dadurch soll das Kind an das Durchschlafen gewöhnt werden.

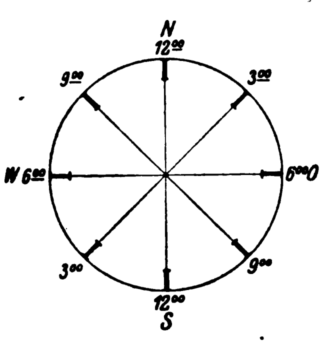


Abbildung 3.

Es würde sich z. B. schematisch die Ernährung eines ca. 4—5 Mte. alten Kindes mit 38 cm Sitzhöhe folgendermaßen gestalten. Der Nahrungsbedarf beträgt Minimum = 3 Dezinem Siqua. Zuschläge für Wachstum und Fettansatz je 1 Dezinem, zusammen 5 Dezinem Siqua = $38^2$ = 1444; 5 Dezinem Siqua ist die Hälfte rund 720 Nem; das Kind soll also diese Menge auf 6 Mahlzeiten verteilt in $24^h$ an der Brust trinken. Bin ich zu künstlicher Ernährung gezwungen, so kann ich Halbmilch geben. Als Verdünnungsflüssigkeit nehme ich 17 proz. Rübenzuckerlösung. Ich benötige 360 $cm^3$ Kuhmilch und 360 $cm^3$ 17 proz. Zuckerlösung (= 61 g Zucker = 12 Würfel). Ist nicht soviel Zucker vorhanden, so müßte ich 2 Teile Kuhmilch und 1 Teil 17 proz. Zuckerlösung geben d. i. 540 g Kuhmilch + 180 g 17 proz. Zuckerlösung (= 30 g Zucker = 6 Würfel). Beide Mischungen werden in 6 Fläschchen à 120 g verfüllt.

Im 2. Lebenshalbjahr geben wir im 6. Monate Grießbrei, im 7. oder 8. Monate auch Suppe und Gemüse und etwas Brot. Dann gehen wir unter Weglassen der $9^h$- Abendmahlzeit auf 5 Mahlzeiten zurück, wobei schon Mittag und Abendmahlzeit, sowie allenfalls die Morgenmahlzeit stärker ausfallen, als die dazwischen liegenden Mahlzeiten. Der anfangs mittags verabreichte Grießbrei wird bei Zuführung von Suppe und Gemüse auf abends verschoben, Suppe und Gemüse wird mittags gegeben.

Beispiel der Ernährung eines Säuglings im 7. Monate, der schon eine Mahlzeit Grießbrei (Doppelnahrung bekommt): Sitzhöhe 40; Siqua = 1600. Das Kind sitzt schon und ist lebhaft und erhielt dafür noch 2 Dezinem Zuschlag zu den beim jungen Säugling beanspruchten 5 Dezinem. Das macht zusammen 7 Dezinem. Der Nahrungsbedarf ist daher 1600 × $^7/_{10}$ = 1120 Nem. Wenn wir 5 Milchmahlzeiten und eine Breimahlreit (mittags) geben wollen, haben wir folgende Verschreibung zu machen. 5 × 160 = 800 n in Form von halb Milch, halb 17 Proz. Rohrzuckerlösung (Kuhmilch 400 $cm^3$, Wasser 400 cm, Zucker 4 × 17 = 68 g). Die Breimahlzeit nach Vorschrift S. 390 2 × 160 Grießbrei = 320 Nem. Die Tagessumme ergibt 1120 Nem.

Säugling im 12. Monat. Erhält 5 Mahlzeiten, darunter neben Milch Milchbrei, Gemüse und Suppe. Sitzhöhe = 45 cm.

Siqua = $45^2$ = 2025. Nahrungsbedarf: Minimum 3 Dezinem.

| Zuschläge: | Wachstum . . . . | 1 |
|---|---|---|
| | Fettansatz . . . . | 1 |
| | Sitzende Beschäftigung | 1 |
| | Lebhafte Bewegung . | 1 |

Summe: 7 Dezinem Siqua = 2025 × $^7/_{10}$ = rund 1400 n = 14 hn.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Ich benötige 3 × 200 Milch | = | 600 n | = 6 hn |
| dazu 3 × 17 g = 51 Zucker | = | 300 „ | = 3 „ |
| für 3 Milchmahlzeiten; | | | |
| dann mittags 100 g Suppe | = | 10 „ | 0,5 „ |
| mit 8 g Grieß eingekocht | = | 40 „ | |
| 100 g Gemüse als Gleichnahrung (s. S. 390) | = | 100 „ | 1 „ |
| 15 g Brot | = | 50 „ | 0,5 „ |
| 150 g Grießbreidoppelnahrg. (s. S. 390) | = | 300 „ | 3 „ |
| | Summe | 1400 „ | 14 hn |

Ich verteile diese Mahlzeiten folgendermaßen:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6h früh | 200 Milch + 17 g Zucker | = | 3 hn | |
| 9h „ | 200 „ + 17 g „ | = | 3 „ | |
| 12h mittags | 100 Suppe | = | 0,5 „ | 2 hn |
| | 100 Gemüse | = | 1 „ | |
| | 15 Brot | = | 0,5 „ | |
| 3h nachm. | 200 Milch + 17 g „ | = | 3 „ | |
| 6h abends | 150 Grießbrei | = | 3 „ | |
| | | Summa | 14 hn | |

Von 20 hn (2. Nahrungsklasse) Tagesbedarf ab, also bei Kindern jenseits des 2. Lebensjahres, kann man zur Vereinfachung das Prinzip durchführen, daß man vormittags und nachmittags die gleiche Hektonemmenge gibt und zwar vormittags 3 hn und nachmittags immer 2 hn, während man den Rest möglichst gleichmäßig auf Morgen-, Mittag- und Abendmahlzeit verteilt. Dadurch ergibt sich ein Frühstück, das reichlicher ist, als das jetzt gewöhnlich verzehrte. Wir halten aber das starke Frühstück für rationell, weil sonst die Nahrungspause zwischen der letzten größeren Mahlzeit abends 7 oder 8h und der Mittagsmahlzeit zu lang wird (14—16 Stunden). Die Folge dieser jetzt üblichen unrichtigen Einteilung ist, daß sich große Nahrungsmengen auf nur 2 Mahlzeiten mittags und abends zusammendrängen. In manchen Ländern ist ja das starke Frühstück schon längst Sitte.

Es steht nichts im Wege, daß man an dem Prinzip der Kompaßuhr festhaltend, sämtliche Mahlzeiten um 1 oder $1^1/_2$ nach vorne verschiebt. Das erste Frühstück käme dann auf 7h oder $^1/_2$8h morgens.

Nimmt man den oben genannten Vorschlag der für alle Nahrungsklassen identischen vor- und nachmittägigen Nemmenge an, dann ergibt sich folgende einfache Verteilung der Hektonem auf die einzelnen Mahlzeiten:

Man muß von der Hektonemzahl stets für vormittag und nachmittag 5 hn abziehen. Der Rest wird auf die 3 Hauptmahlzeiten verteilt:

| Anzahl der hn | Klasse | Verteilung der Hektonem auf 1. Frühst. | 2. Frühst. | Mittagess. | Nachm. | Abendess. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 20 | II | 5 hn | 3 hn | 5 hn | 2 hn | 5 hn |
| 25 | IIa | 7 „ | 3 „ | 7 „ | 2 „ | 6 „ |
| 30 | III | 8 „ | 3 „ | 9 „ | 2 „ | 8 „ |
| 35 | IIIa | 10 „ | 3 „ | 10 „ | 2 „ | 10 „ |
| 40 | IV | 12 „ | 3 „ | 12 „ | 2 „ | 11 „ |
| 45 | IVa | 13 „ | 3 „ | 14 „ | 2 „ | 13 „ |
| 50 | V | 15 „ | 3 „ | 15 „ | 2 „ | 15 „ |
| 55 | Va | 17 „ | 3 „ | 17 „ | 2 „ | 16 „ |
| 60 | VI | 18 „ | 3 „ | 19 „ | 2 „ | 18 „ |

Bei durch 3 nicht teilbarem Hektonemrest wird zuerst die Mittagsmahlzeit und dann die Morgenmahlzeit verstärkt. Selbstverständlich soll mit diesem Vorschlag kein Zwang ausgeübt werden. Die Verteilung kann sinngemäß jederzeit modifiziert werden.

Es wäre zu wünschen, daß wir bei Notwendigkeit der Verköstigung im Gasthause nicht nur über die Qualität und den Preis einer Speise unterichtet würden, sondern auch über den Nährwert der in der Speisekarte verzeichneten Speisen. v. Pirquet schlägt eine Reform der Gasthausküche in diesem Sinne vor; es müßte bei jeder Speise auch der Nährwert der Einzelportion in Hektonem vermerkt und garantiert sein, wobei qualitative Abstufungen mit Beeinflussung der Preislage gemacht werden können. Wenn ich gezwungen bin mittags im Gasthaus zu essen und ich weiß, daß das mittags mir entsprechende Mahl den Wert von 12 Hektonem haben soll, so kann ich, wenn bei einzelnen Speisen der Hektonemwert angegeben und garantiert ist, ohne Schwierigkeit mir den gewünschten Nährwert je nach meinen finanziellen Kräften aus billigen oder teueren Speisen zusammensetzen. Ich kann z. B. 2 hn Suppe, 2 hn Fleisch, 3 hn Gemüse, 3 hn Mehlspeise und 2 hn Brot bestellen. Es ist zu wünschen, daß diese Reform der Speisehäuser, die bis nun leider vorwiegend Bier- und Weinhäuser waren, zur Wirklichkeit wird. Auch jetzt hätte die gleichmäßige Fixierung des Nährwertes der Ausspeisung in den Kriegs- und Gemeinschaftsküchen praktische Bedeutung. Es ist zweckmäßig, daß der Nährwert der Mittags- oder Abendausspeisung ein bestimmter immer gleicher ist, z. B. immer 10 oder 15 hn und nicht täglich schwankend, weil es aus der Tierzucht bekannt ist und v. Pirquet konnte dies auch bei Kindern nachweisen, daß der Organismus am sparsamsten wirtschaftet, wenn er regelmäßig und mit gleich eingestellter Nahrungsmenge ernährt wird. Zeitweise reichlich zugeführte Nahrung verpufft ohne Wirkung. Daß bezüglich des Nährwertes in den Gemeinschaftsküchen große Schwankungen vorkommen, wissen wir aus Kontrollberechnungen solcher sonst sehr gut geführten Küchen. An einem Tage wurde bei Verabreichung von Suppe, Fleisch, Beilage und Mehlspeise ein Nährwert

von fast 13 hn, an einem anderen Tage unter Verabreichung dem Namen nach ähnlicher Speisen nur 7,5 hn gegeben, weil die Mehlspeise des einen Tages eine nahrhafte, die des anderen Tages eine nur halb so nahrhafte war. Trotzdem standen die Leute mit dem Bewußtsein vom Mittagstische auf, sie hätten jedesmal dasselbe gegessen. Auch die Küche war sich gewiß dieses Fehlers nicht bewußt, weil sie eben nur qualitativ kocht und nicht auch quantitativ auf dem Nährwert bewußt Rücksicht nimmt.

Die oben erwähnte Einteilung in Nahrungsklassen und die einheitliche Verteilung der Hektonemzahlen auf die Tagesmahlzeiten bewährt sich besonders, wenn es sich um Ernährung von Familien und von größeren und großen Gemeinschaften handelt. In diesen Fällen erleichtert das System außerordentlich die Kontrolle des Nährwertes, erleichtert die Übersicht bei Anschaffung der zur Speisenbereitung nötigen Rohstoffe und ermöglicht Sparsamkeit bei der Zubereitung der Speisen selbst, da nur soviel gekocht wird, als wirklich zur Verwendung kommen soll.

Nehmen wir als erstes Beispiel folgende mittlere Familie:

Vater 36 J., 87 cm Sitzhöhe, sitzende Beschäftigung,
Nahrungsbedarf 4 dn Siqua = 30 hn

Mutter 33 J., 84 cm Sitzhöhe, leichte häusliche Arbeit,
Nahrungsbedarf 4 dn Siqua = 30 hn

1. Kind 10 J. alt, 70 cm Sitzhöhe, mäßig lebhaftes Kind,
Nahrungsbedarf 6 dn Siqua = 30 hn

2. Kind 5 J. alt, 60 cm Sitzhöhe, lebhaft,
Nahrungsbedarf 7 dn Siqua = 25 hn

Dienstmädchen 25 J., 85 cm Sitzhöhe, mäßig schwere Arbeit,
Nahrungsbedarf 5 dn Siqua = 35 hn

= 150 hn

Der gesamte Tagesbedarf der Familie beträgt 150 hn, d. i. der Wert von 15 l Milch. Wenn wir die oben erwähnte Tagesverteilung für die einzelnen Mahlzeiten annehmen, so erhalten wir folgende Zahlen:

Die einzelnen Mahlzeiten bestehen aus hn

| | | 1. Frühstück | 2. Frühstück | Mittags | Nachmittags | Abendspeise |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Vater | III. Nahrungsklasse | 8 hn | 3 hn | 9 hn | 2 hn | 8 hn |
| Mutter | III. „ | 8 „ | 3 „ | 9 „ | 2 „ | 8 „ |
| 1. Kind | III. „ | 8 „ | 3 „ | 9 „ | 2 „ | 8 „ |
| 2. Kind | IIa. „ | 7 „ | 3 „ | 7 „ | 2 „ | 6 „ |
| Dienstmädchen | IIIa. „ | 10 „ | 3 „ | 10 „ | 2 „ | 10 „ |
| Bedarf | | 41 hn | 15 hn | 44 hn | 10 hn | 40 hn |

Ich bin daher mit einem Blick darüber orientiert, wie viel Nährwert ich für jede Mahlzeit zu kochen habe. Würde ich z. B. für das zweite Frühstück je 60 g Brot (= 2 hn) + 20 g Käse oder 30 g Marmelade (= 1 hn) verabreichen, so benötige ich für diese Mahlzeit 300 g Brot und 100 g Käse (oder statt Käse 150 g Marmelade). Die Nach-

mittagsmahlzeit kann aus 100 g Tee (kein hn Wert) + 17 g Zucker (= 1 hn = 3 Würfel) und 30 g Brot bestehen. Dann kann ich leicht berechnen, daß ich einen halben Liter Tee, 85 g Zucker (= 15 Würfel) und 150 g Brot vorbereiten muß.

Auch für die Hauptmahlzeiten empfiehlt es sich einen Plan festzulegen, auf welche Speisen die einzelnen Hektonem verteilt werden sollen. Im Prinzip werden in allen Klassen dieselben Speisen hergestellt, nur erhalten die höheren Nahrungsklassen steigende Mengen derselben. Wir können folgendes Beispiel wählen, das sich uns für die Nahrungsklassen II—IIa bei Kindern sehr gut bewährt hat. Das erste Frühstück besteht in allen Klassen aus Halbmilch + 17proz. Rübenzuckerlösung zu gleichen Teilen, Brot und von der IIa-Klasse an auch aus Käse, das Mittagessen stets aus Suppe, Brot, Gemüse und Mehlspeise (nur die II. Klasse erhält kein Brot, weil der Nahrungsbedarf durch die anderen Speisen schon gedeckt ist), das Abendessen aus Suppe und Gemüse (oder Mehlspeise) und Brot. Auch hierbei fällt in der 2. Klasse das Brot weg.

Ich lasse die Tabelle folgen, die den Hektonemwert der einzelnen Speisen in den verschiedenen Klassen angibt.

## I. Frühstück.

| Klasse | Erfordernis | | Besteht aus<br>Kuhmilch + 17proz. Zuckerlösung | | Brot | | Käse od. Marmelade |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II | 5 hn | = | 3 | + | 2 | | — |
| IIa | 7 „ | = | 4 | + | 2 | + | 1 |
| III | 8 „ | = | 4 | + | 3 | + | 1 |
| IIIa | 10 „ | = | 4 | + | 4 | + | 2 |
| IV | 12 „ | = | 5 | + | 4 | + | 3 |
| IVa | 13 „ | = | 5 | + | 5 | + | 3 |

Man sieht, alle erhalten dasselbe, aber in verschiedener Menge.

## Mittagessen.

| Klasse | Erfordernis | | | Suppe | | Brot | | Gemüse | | Beilage oder Mehlspeise |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II | 5 hn | | = | 1 hn | + | — | + | 2 hn | + | 2 hn |
| IIa | 7 „ | | = | 2 „ | + | — | + | 2 „ | + | 3 „ |
| III | 9 „ | bestehen | = | 2 „ | + | 1 hn | + | 3 „ | + | 3 „ |
| IIIa | 10 „ | aus | = | 2 „ | + | 1 „ | + | 3 „ | + | 4 „ |
| IV | 12 „ | | = | 2 „ | + | 1 „ | + | 4 „ | + | 5 „ |
| IVa | 14 „ | | = | 2 „ | + | 2 „ | + | 4 „ | + | 6 „ |

## Abendessen.

| Klasse | Erfordernis | | | Suppe | | Brot | | Mehlspeise oder Gemüse |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II | 5 | = | | 2 hn | + | — | + | 3 hn |
| IIa | 6 | = | | 2 „ | + | 1 hn | + | 3 „ |
| III | 8 | = | bestehen | 2 „ | + | 2 „ | + | 4 „ |
| IIIa | 10 | = | aus | 2 „ | + | 2 „ | + | 6 „ |
| IV | 11 | = | | 2 „ | + | 2 „ | + | 7 „ |
| IVa | 13 | = | | 3 „ | + | 3 „ | + | 7 „ |

Auch diese Art der Verteilung soll nur ein Vorschlag sein, er kann jederzeit modifiziert werden. Versuchen wir die Anwendung des Planes für die erwähnte Familie, so bekommen Vater, Mutter und 1. Sohn, die der III. Nahrungsklasse angehören, zum 1. Frühstück

je 200 g Milch*) und 200 g Wasser mit 34 g Zucker, je 90 g Brot und je 20 g Käse (oder 30 g Marmelade),

d. i. zusammen 600 g Milch, 600 g Wasser + 102 g Zucker, 180 g Brot, 60 g Käse (oder 90 g Marmelade),

das 2. Kind (IIa-Klasse) 200 g Milch, 200 g Wasser + 34 g Zucker, 60 g Brot, 20 g Käse (oder 30 g Marmelade),

das Dienstmädchen (IIIa-Klasse) 200 g Milch, 200 g Wasser + 34 g Zucker, 120 g Brot, 40 g Käse (oder 60 Marmelade).

Gesamtbedarf zum 1. Frühst. 1000 g Milch, 1000 g Wasser, 170 g Zucker, 360 g Brot, 120 g Käse (oder 180 g Marmelade).

In analoger Weise erfolgt die Herstellung des Mittagessens. Nach dem Plane sollen Vater, Mutter und 1. Kind gleiche Hektonemmengen = je 9 hn, das 2. Kind 7 hn, der Dienstbote 10 hn zu Mittag essen.

Diese bestehen bei Vater, Mutter und 1. Kind aus

| | Suppe | Brot | Gemüse | Fleisch oder Mehlspeise |
|---|---|---|---|---|
| | je 2 hn | 1 hn | 3 hn | 3 hn |
| daher für 3 Pers. | 6 hn | 3 hn | 9 hn | 9 hn |
| Das zweite Kind erhält | 2 „ | — | 2 „ | 3 „ |
| Das Dienstmädchen „ | 2 „ | 1 hn | 3 „ | 4 „ |
| Gesamtbedarf für die Familie | 10 hn | 4 hn | 14 hn | 16 hn |

Um nicht zu weitläufig zu werden, will ich anführen, wie die Hausfrau nach diesem Programm die Gemüse herzustellen hätte. Die Hausfrau weiß, daß 14 hn Gemüse benötigt wird. Nehmen wir an, sie würde das Abendgemüse nicht gleichzeitig herstellen, sondern nur diese 14 hn herstellen wollen, so kann sie — nehmen wir an, sie habe Spinat als Gemüse gewählt — folgendes Rezept, das wir schon S. 390 gebracht haben, in Anwendung bringen. Es lautet, daß wir für je 1 hn Spinat benötigen

| | | |
|---|---|---|
| 70 g geputzten Spinat | | = 28 n |
| 2 „ Fett | zur Einbrenn | = 27 „ |
| 9 „ Mehl | | = 45 „ |
| + Wasser | | |

Wir brauchen nur jede Zahl mit 14 hn zu multiplizieren, dann wissen wir, daß wir 980 g Spinat, 28 g Fett, 136 g Mehl benötigen. Da der käufliche Spinat viel Abfallblätter gibt, muß etwa $1^1/_4$ kg Spiant eingekauft werden.

In ähnlicher Weise ist die Hausfrau imstande, Suppe, Fleisch und Mehlspeise in erforderlichem Nährwert auf den Tisch zu bringen. Die

*) Bei Milchmangel die Milch-Zuckerlösung durch Einbrennsuppe zu ersetzen.

Berechnung der erforderlichen Ingredienzen geht besonders schnell, wenn die Rezepte der Speisen pro 1 hn oder 10 hn vorbereitet sind. Es bleibt der Küche und ihrer Kunst überlassen, die Speisen qualitativ so zu gestalten, daß sie den Appetit anregen. Wir verlangen, daß die Speisen möglichst guten Geschmack besitzen und appetitlich aufgetragen werden, aber wir verlangen ebenso bestimmt, daß die von der Küche gelieferten Speisen auch den gewünschten Nährwert haben.

Diese Art der einheitlichen Hektonemverteilung für alle Nahrungsklassen erweist sich erst recht vorteilhaft bei Ernährung einer großen Zahl von Kindern verschiedenen Alters; man mißt mit dem erwähnten Maßstab (s. S. 411) die Sitzhöhe der Kinder einzeln ab, bestimmt gleichzeitig durch Ablesen am Maßstab entsprechend der gewünschten Anzahl von Dezinem Siqua (6—8 Dezinem) die Nahrungsklasse, in die das Kind einzureihen ist. Ich habe schon darauf hingewiesen, daß die Kinder nicht nach Alter, sondern nach Nahrungsklasse geordnet sitzen, so daß die Orientierung über die zu verabfolgende Nahrungsmenge sofort möglich ist.

Aber auch die Verschreibung der gewünschten Nahrungsmenge aus der Küche ist bei Einhaltung der einheitlichen Hektonemverteilung sehr vereinfacht. Der durch seinen Umfang berüchtigte Speisebogen der Krankenhäuser wird, soweit die Vollkost in Betracht kommt, ungemein kurz. Ich bringe hier ein Beispiel einer Tages-Kostverschreibung für 55 Kinder, die in unserem Widerhofer-Pavillon wegen leicht tuberkulöser Erkrankungen zu Ernährungszwecken aufgenommen, möglichst einfach aber schmackhaft mit 7 Dezinem Siqua ernährt werden und bei dieser Kost in der Woche ungefähr 150 g—250 g pro Kopf zunehmen. Die erwähnten 7 Dezinem kommen auf Grund folgender Überlegung zustande:

| | | |
|---|---|---|
| 3 | Dezinem | Minimum |
| 1 | „ | Wachstum |
| 2 | „ | stehende Beschäftigung, mäßige Bewegung |
| 1 | „ | Rekonvaleszenzzunahme. |

Nach Abmessen der 55 Kinder ergab sich nachstehende Verteilung in Nahrungsklassen:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| II. Klasse | 1 Kind | daher Gesamtbedarf | 1 × 20 hn = | 20 hn |
| IIa. „ | 20 Kinder | pro Tag | 20 × 25 „ = | 500 „ |
| III. „ | 16 „ | „ | 16 × 30 „ = | 480 „ |
| IIIa. „ | 11 „ | „ | 11 × 35 „ = | 385 „ |
| IV. „ | 7 „ | „ | 7 × 40 „ = | 280 „ |
| | | | Summe | 1665 hn |

Nach der auf S. 414 gegebenen schematischen qualitativen und quantitativen Übersicht benötige ich z. B. für das Abendessen dieser Kinder:

| Hektonem | Suppe | Brot | Gemüse od. Mehlspeise | Multipliz. mit d. Anz. d. Pat. | ergibt Gesamtmenge des Abendessen Suppe | Brot | Gemüse |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II. Kl. 5 = | 2 hn | + — | + 3 hn | × 1 = | 2 hn | — hn | 3 hn |
| IIa. „ 6 = | 2 „ | + 1 | + 3 „ | × 20 = | 40 „ | 20 „ | 60 „ |
| III. „ 8 = | 2 „ | + 2 | + 4 „ | × 16 = | 32 „ | 32 „ | 64 „ |
| IIIa. „ 10 = | 2 „ | + 2 | + 6 „ | × 11 = | 22 „ | 22 „ | 66 „ |
| IV. „ 11 = | 2 „ | + 2 | + 7 „ | × 4 = | 8 „ | 8 „ | 28 „ |
| | | | | Summe | 104 hn | 82 hn | 261 hn |

Die drei letzten Zahlen werden der Küche als Erfordernis für das Abendessen mitgeteilt.

Die Küche hat daher am Abend 104 hn Suppe, 82 hn Brot, 261 hn Gemüse herzustellen. Wie erwähnt, benutzen wir für die gangbaren Speisen Rezepte, in denen die Angabe der Bestandteile für den Nährwert von 10 hn enthalten ist. Die Küche hat das Recht, die Art der Gemüse oder der Suppe, kurz jeder Speise in eigenem Wirkungskreis zu bestimmen. Der Speiseplan kann wohl für eine Woche oder länger vorbereitet sein, darf aber jederzeit geändert werden. Was aber nicht umgestoßen werden darf, ist der Nährwert. Dieser muß unbedingt geliefert werden. Jetzt geschieht gewöhnlich das Umgekehrte. Die notierte Speise wird krampfhaft festgehalten, aber dafür am Nährwert gestrichen.

Die Gemüse und Suppen wurden in unserer Küche so hergestellt, daß die Hektonemzahlen leicht mit geeichten Schöpfern a 100, 150, 200 oder 300 cm³ ausgeteilt werden können. Sie sind also entweder Gleichnahrungen oder jedenfalls leicht zu berechnen. Die Mehlspeisen werden, da ihr Gesamtnährwert aus der Zubereitung bekannt ist, nach der Fertigstellung gewogen. Nach dem Gesamtgewicht und dem bekannten Gesamthektonemwert wird das Gewicht eines Hektonem berechnet und der Abteilung bekannt gegeben. Die Austeilung erfolgt dann nach Gewicht. Auf Grund der qualitativen Zusammensetzung wird auch der Eiweißgehalt der Tagesmenge kontrolliert.

Diese Art der Küchenführung, eine wissenschaftliche Art, die nur so viel kocht, als wirklich dem angeforderten Nahrungswert entspricht, ist ökonomisch, es gibt keine Reste, die in den Abfallkübel kommen, die Kinder bekommen weder zuviel noch zuwenig, sondern jedes Kind gerade diejenige Nahrungsmenge und -wert, die sie eben benötigen. Jeder Teller muß geleert werden. Mit einem Rundblick erkennt die Schwester, ob jedes Kind seinen Teil verzehrt hat, die wirklich appetitlosen werden damit sofort aufgedeckt.

Hat man Erwachsene bestimmter Arbeiterkategorien im großen zu ernähren, so kann man sich die Mühe des Messens der einzelnen Sitzhöhe ersparen, man nimmt eine durchschnittliche Sitzhöhe an, ebenso eine gleiche Zahl von Hektonem pro Kopf, z. B. für marschierende Soldaten 50 hn pro Kopf, und Tag (IV a.—V. Klasse) für weibliches Pflegepersonal 35 hn pro Kopf und Tag (III a.—V. Klasse usw.). Auch lassen sich einheitliche Speisepläne für die einzelnen Mahlzeiten festsetzen.

So wie für Kopf und Tag der Nahrungsbedarf berechnet werden kann, so kann auch der Bedarf für längere Zeit bestimmt werden. Man braucht ja nur die Bedarfszahl des Tages mit der Anzahl der gewünschten Tage zu multiplizieren. Diese Berechnungen sind notwendig, wenn ich darüber schlüssig werden muß, welche Vorräte ich zu versorgen habe, wenn ich z. B. eine Ferienkolonie von 50 Kindern im Alter von 8 Jahren durch 30 Tage ernähren will. Wenn ich in Rechnung ziehe, was ich an Ort und Stelle decken kann, so bin ich imstande, die erforderlichen anderen Nahrungsmittel in ihrer Menge im voraus zu berechnen und ihre Anschaffung einzuleiten.

Alles, was ich mit Zahlen zu berechnen mich bemüht habe, kann man viel einfacher, übersichtlicher und rascher mit Hilfe der dem v. Pirquetschen Buche beigegebenen Tafeln (Ernährungsdreieck) auf graphischem Wege erreichen. Die Tafeln sind leicht verständlich und spielend zu handhaben.

Um den ökonomischen Einkauf zu ermöglichen, sind weitere Tabellen, die den Vergleich der Preise der einzelnen Nahrungsmitteln nach ihrem Nemwert ermöglichen. Die Preise werden in der Tabelle markiert und mit einem Blick ist man über die Preiswürdigkeit der einzelnen Nahrungsmittel orientiert. Eine ähnliche kleinere Tabelle orientiert über den billigsten Einkauf von eiweißreichen Nahrungsmitteln.

Das System v. Pirquets ist zum Teil durch den Krieg und die dadurch hervorgerufene Nahrungssorge entstanden. Wohl kommen heute, wo wir oft ohne Rücksicht auf Preisverhältnisse an Nahrungsmitteln herbeischaffen müssen, was wir bekommen, nicht alle Konsequenzen des Systems, vor allem nicht immer die ökonomische Seite des Systems zur Geltung. Daß das System v. Pirquets jedoch unbeschadet der jeder neuen Sache sich entgegenstellenden Schwierigkeiten Wurzel schlagen wird, sowohl bei Ärzten als auch bei Laien, das glaube ich aus der Tatsache vorhersagen zu können, daß neben vielen Anhängern anderer Jahre vor allem die Jugend für die Sache ist. Die junge Generation von Ärzten, die in Wien heranwächst, erlernt mit Freude die neue Lehre, und auch die Jugend der Schwestern und die jungen Damen der Ernährungskurse sind mit Feuereifer beim Studium derselben. Und wenn die Jugend für die Lehre ist, dann ist uns nicht bange für die Zukunft des Systems.

---

# X. Die physiologischen und pharmakologischen Grundlagen der modernen Brombehandlung der Epilepsie.

Von

**Alexander Lipschütz-Bern.**

---

### Inhaltsübersicht.



### Literatur.

Es ist nur diejenige Literatur angeführt, die eingesehen wurde und im Texte zitiert wird.

1. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. 25. 1898.
2. — Lehrbuch der physiologischen Chemie. 3. Aufl. Berlin u. Wien. 2. 1915.

3. Albu-Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin 1906.
4. Alter und Thumm, Epilepsie und Kochsalz. Psych.-Neurol. Wochenschr. 1914/15. S. 231.
5. Balint, Über die diätische Behandlung der Epilepsie. Berliner klin. Wochenschr. 1901.
6. — Weitere Beiträge zur diätetischen Behandlung der Epilepsie. Neurol. Zentralbl. 1903.
7. Batke, Über den Einfluß des Kochsalzhungers auf die Magenverdauung und über die Möglichkeit des Ersatzes der Salzsäure durch Bromwasserstoffsäure im Magen. Pflügers Arch. 168. 1917.
8. Bernoulli, Untersuchungen über die Wirkung der Bromsalze. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 73. 1913.
9. — Zur Dosierung der Bromsalze bei Epilepsie und Depressionszuständen. Correspondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1917. Nr. 32.
10. Bilinski, I. Über die Ausscheidung von anorganischem und organisch gebundenem Brom durch den Urin nach Einfuhr organischer Brompräparate. Therap. Monatsh. 1910. (Febr.)
11. Beermann, II. Ebenda.
12. Bönniger, Die Substituierung des Chlors durch Brom im tierischen Körper. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 4. 1907. S. 414.
13. — — Ebenda 14. 1913. S. 452.
14. Brugsch, Der Hungerstoffwechsel. Handb. d. Biochem. 4. 1.
15. Buchholtz, Über die Resorption der Jodide vom Verdauungskanal aus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 81. 1917.
16. Büchner, Über die Retention von Bromsalzen. Med. Diss. Würzburg 1898.
17. Bunge, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 2. Leipzig 1901. S. 118.
18. Bürgi, Pharmakologie des Broms und seiner Verbindungen. Correspondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1908.
19. — Die Wirkung von Narcotica-Kombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910.
20. Cohnheim und Kreglinger, Beiträge zur Physiologie des Wassers und des Kochsalzes. Zeitschr. f. physiol. Chem. 63. 1909.
21. Donath, J., Die Entstehung der salzlosen Diät in der Behandlung der Epilepsie. „Epilepsia". 4. S. 282.
22. Dubois, Raphael, Sur le pain de guerre (pain dechloruré-calcique). Compt. rend. Soc. Biol. 1917. S. 818.
23. Ellinger und Kotake, Die Bromretention nach Verabreichung von Bromiden und ihre Beeinflussung durch Zufuhr von Kochsalz. Med. Klin. 1910. Nr. 38.
24. — — Die Verteilung des Broms im Organismus nach Darreichung anorganischer und organischer Brompräparate. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 65. 1910.
25. Fell, Schicksale der Bromsalze im tierischen Organismus. Med. Diss. Würzburg 1899.
26. Fessel, Über das Verhalten des Broms im Tierkörper. Münchner med. Wochenschr. 1899. Nr. 39.
27. Frey, Die Ursache der Bromretention. Ein Vergleich der Brom- und Chlorausscheidung durch die Nieren. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 8. 1911. S. 29.
28. Gérard, Contribution à l'étude du potassium et du sodium chez les animaux. Ann. Inst. Pasteur. 26. 1912.
29. Grünwald, Zentralbl. f. Physiol. 1908.
30. — Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Niere. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 60. 1909.
30a. Höber, Physikalische Chemie der Zellen und der Gewebe. 4. Aufl. 1914. S. 498 u. 511.
31. Hondo, Zur Frage der Substitution des Chlors durch Brom. Berliner klin. Wochenschr. 1901. S. 205.

32. Hoppe, J., Die Beziehungen der Bromwirkung zum Stoffwechsel der Epileptiker. Neurol. Zentralbl. 1906.
33. Hösslin, Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie des Kochsalzwechsels. Zeitschr. f. Biol. 53. 1909.
34. Januschke und Inaba, Über physikalisch-chemische Wirkungsbedingungen des Broms im Organismus und einen Vergleich der Wirkung anorganischer und organischer Brompräparate. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. I. 1913.
35.*) Januschke, Physikalisch-chemische Wirkungsbedingungen des Broms im Organismus und Schlußfolgerungen für die Therapie. Ebenda. VI. 1918.
36. Jödicke, Bromnatrium oder Bromkalium. Med. Klin. 1911. Nr. 15.
37. Klammer, Über die Verstärkung der Wirkung eigentlicher Narkotika durch Bromsalze. Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. I. 1913.
38. Külz, Können von der Schleimhaut des Magens auch Bromide und Jodide zerlegt werden? Zeitschr. f. Biol. 23. 1887.
39. Laudenheimer, Über das Verhalten der Bromsalze im Körper des Epileptikers. Neurol. Zentralbl. 1897. S. 538.
40. — Zur Behandlung und Theorie des Bromismus. Ebenda 1910. Nr. 9.
41. Leva, J., Der Chlor- bzw. Chlornatriumgehalt der gebräuchlichsten Nahrungs- und Genußmittel. Arch. f. Verdauungskrankh. 16. 1910.
42. Loeb, Jacques, und Wasteneys, Über die Entgiftung von Natriumbromid. Biochem. Zeitschr. 39. 1912.
43. — Über die Hemmung der Giftwirkung von NaJ, $NaNO_3$, NaCNS und anderen Natriumsalzen. Ebenda 43. 1912.
44. Luciani, Das Hungern. Deutsche Ausgabe. Hamburg und Leipzig. 1890.
45. Markwalder, Untersuchungen über den Kochsalzstoffwechsel und über die Beziehungen zwischen Chlor- und Bromnatrium beim genuinen Epileptiker. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 81. 1917.
46. Meier, Margarete, Psychische Wirkungen von Brom u. Chlor. „Epilepsia". 3.
47. Näcke, Die Epilepsiebehandlung nach Toulouse und Richet. Neurol. Zentralbl. 1900.
48. Nencki und Schoumow-Simanowsky, Studien über das Chlor und die Halogene im Tierkörper. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 34. 1894.
49. Padtberg, Über die Bedeutung der Haut als Chlordepot. Ebenda 63. 1910.
50. Pflaumer, Über Wirkungen und Schicksale des bromwasserstoffsauren Glutinpeptons im tierischen und menschlichen Organismus. Diss. Erlangen 1896.
51. Richet, Des propriétés chimiques et physiologiques du suc gastrique chez l'homme et chez les animaux. Journ. de l'anat. et de la physiol. 18. 1878.
52. Richet et Toulouse, Effets d'une alimentation pauvre en chlorures sur le traitement de l'épilepsie par le bromure de sodium. Compt. rend. Acad. Scienc. 129. 1899. p. 850.
52a. — L'hypochloruration dans le traitement de l'épilepsie par la bromure de potassium. Compt. rend. Soc. biol. 55. p. 374.
53. Rosemann, Beiträge zur Physiologie der Verdauung. II. Über den Gesamtchlorgehalt des tierischen Körpers. Pflügers Arch. 135. 1910.
54. — — III. Die Magensaftsekretion bei Verminderung des Chlorvorrates des Körpers. Ebenda 142. 1911.
55. — — IV. Über den Gesamtchlorgehalt des tierischen Körpers bei chlorreicher Ernährung. Ebenda 142. 1911.
56. Rosemann, Beiträge zur Physiologie der Verdauung. V. Über den Gesamtchlorgehalt des tierischen Körpers. Ebenda 142. 1911.
57. Sautier, Über Zusammensetzung und Kalorienwert einiger gekochter Speisen. Med. Diss. Basel 1912.
58. Schabelitz, Experimente und Selbstbeobachtungen im Bromismus. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 28. 1915.

*) Konnte erst bei der Korrektur berücksichtigt werden.

59. Steffen, Die salzarme Kost in der Behandlung der Epilepsie. Med. Diss. Zürich 1912.
60. Ulrich, XXII. Jahresbericht der Schweizer. Anstalt für Epileptische. Zürich 1908. S. 56.
61. — Über die praktische Verwendung des Kochsalzes in der Behandlung der Epilepsie. Neurol. Zentralbl. 1910.
62. — Weitere Mitteilungen über die praktische Verwendung des Kochsalzes in der Behandlung der Epilepsie. Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 22.
63. — Die salzarme Kost in der Behandlung der Epilepsie. Referat auf der dritten Tagung der internationalen Liga zur Bekämpfung und Erforschung der Epilepsie in Zürich 1912. „Epilepsia". 4. 1912.
64. — Ergebnisse und Richtlinien der Epilepsietherapie, insbesondere der Brombehandlung in Verbindung mit salzarmer Kost. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 7. 1913.
65. — Beitrag zur Technik der wirksamen Brombehandlung der Epilepsie. Correspondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1914. Nr. 21.
65a. — XXIX. Jahresbericht der Schweizer. Anstalt für Epileptische. Zürich 1915.
66. Voisin, De l'emploi du bromure de potassium dans les maladies nerveuses. Paris 1875.
67. Wahlgren, Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepots. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 61. 1909.
68. Wyß, H., Über das Verhalten der Bromsalze im menschlichen und tierischen Organismus. I. Mitteilung. Ebenda 55. 1905.
69. — — II. Mitteilung. Ebenda 59. 1908.
70. — Die pharmakologischen Grundlagen der Bromtherapie bei der genuinen Epilepsie. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 8.
71. — Der gegenwärtige Stand der Bromfrage in pharmakologischer und klinischer Beziehung. „Epilepsia". 2.

Literatur zum Anhang.

72. Ammann, Robert, Die Erkrankung und Sterblichkeit an Epilepsie in der Schweiz. Med. Diss. Zürich 1912.
73. Binswanger, O., Die Epilepsie. II. Aufl. Wien 1913.
74. Grotjahn, A., Soziale Pathologie. Berlin 1912.
75. Silbergleit, Grundzüge der Krankheits- und Todesursachenstatistik, in Mosse-Tugendreich, Krankheit und soziale Lage. München 1912.

---

# Einleitung.

## Die bisherigen Behandlungsmethoden der Epilepsie.

### A. Die diätetische Behandlung der Epilepsie.

Die Diät, die für die Behandlung der Epilepsie in Betracht kam, war stets und überall nach ein- und demselben Gesichtspunkt orientiert: stets wurde eine „reizlose", d. h. laktovegetabilische Diät gegen Epilepsie empfohlen. Alle Ärzte, die sich mit der Frage der diätetischen Behandlung der Epilepsie beschäftigt haben, sind sich darin einig, daß das Fleisch in der Nahrung des Epileptikers hinter den pflanzlichen Nahrungsmitteln zurücktreten müsse, namentlich die stark gesalzenen Fleischsorten, wie Pökel- und Räucherfleisch, Schinken, geräucherter und gesalzener Fisch, auch alle stark gewürzten Fleischspeisen. Andere geben einer rein vegetarischen Diät oder einer Milchdiät den Vorzug.

Wir werden uns im Folgenden überzeugen können, daß man mit der Anwendung einer bestimmten Diät schlechtweg, namentlich aber

mit der Weglassung stark gesalzener Speisen und der Bevorzugung der Milch in derjenigen Richtung arbeitet, welche für die moderne Brombehandlung der Epilepsie maßgebend ist: es werden die Schwankungen in der Zufuhr von Kochsalz ausgeschaltet.

### B. Die Brombehandlung der Epilepsie.

Wie mannigfaltig auch die pharmako-therapeutischen Mittel gewesen sind, die in der Behandlung der Epilepsie eine Rolle gespielt haben, wie vielfach auch die Bedeutung von streng durchgeführten Diätvorschriften betont worden ist, — keiner anderen Behandlungsmethode der Epilepsie ist so hartnäckig gefolgt worden, keine andere ist von den Ärzten als therapeutische Maßnahme so berücksichtigt worden und keine andere ist so viel diskutiert worden wie die Brombehandlung.

Als erster hat Otto Graf in Leipzig im Jahre 1840 auf die sedativen Wirkungen des Bromsalzes, und zwar des Bromkaliums, aufmerksam gemacht[66]) (Kap. I). In Frankreich machten Ricord und Puche in den vierziger Jahren den Versuch, das Jodkalium in der Syphilistherapie durch das Bromkalium zu ersetzen, da letzteres viel billiger ist. In der Syphilistherapie bewährte es sich nicht, aber Huette wurde dabei aufs neue auf die nervösen Wirkungen des Bromkaliums aufmerksam. Jedoch erst 1857 wurden die ersten Schritte in der Behandlung nervöser Krankheiten mit Bromkalium gemacht. Im Anschluß an die Angaben von Otto Graf versuchte Charles Lecock in London, das Bromkalium in der Behandlung der Hysterie und Epilepsie zu verwerten, und seine guten Resultate gaben den Anstoß für die Brombehandlung der Epilepsie in England, Amerika, Frankreich und Deutschland.

Die ärztliche Welt hat im Laufe von 50 Jahren, seitdem die Brombehandlung der Epilepsie eingeführt wurde, stets eine geteilte Stellung gegenüber den Bromsalzen eingenommen. Auf der einen Seite — ein hartnäckiges Festhalten an den Bromsalzen, als dem eigentlichen therapeutischen Mittel gegen Epilepsie; auf der anderen Seite — ein immer wiederkehrender therapeutischer Pessimismus, ja eine Abneigung gegenüber den Bromsalzen. Diese Widersprüche spiegeln die Tatsache wider, daß die Ergebnisse der Brombehandlung stets sehr wenig eindeutig waren.

Die einen, die in Voisin[66]) ihren ersten Interpreten hatten, verzeichneten große Erfolge — nicht nur Besserungen im Sinne einer Abnahme der Zahl der Anfälle, sondern auch ein völliges Sistieren der Anfälle, eine Heilung der Epilepsie durch eine monate- und jahrelang konsequent fortgesetzte Brombehandlung. Namentlich in den größeren Anstalten war die Behandlung mit Brom von guten Erfolgen begleitet. Die meisten der von zahlreichen Anstalten veröffentlichten Ergebnisse der Brombehandlung bei Epilepsie zeigen, daß den Bromsalzen eine ganz hervorragende therapeutische Bedeutung bei der Epilepsie zukommt, daß ihnen gegenüber keinerlei Pessimismus gerechtfertigt erscheint. Auch alle Autoren, die aus großer, eigener

Erfahrung heraus und zusammenfassend über die Epilepsie berichteten, haben darauf hingewiesen, daß man bei konsequenter Durchführung der Brombehandlung Aussicht auf Erfolg habe.

Auf der anderen Seite nährten jedoch die praktischen Ärzte den Pessimismus gegenüber der Brombehandlung. In der freien Praxis blieben die großen Erfolge der Brombehandlung, welche die Anstaltspraxis zu verzeichnen hatte, aus. In diesen mangelhaften Ergebnissen der Brombehandlung haben wohl auch manche Abänderungsvorschläge ihren Ursprung, Vorschläge, die physiologisch zuweilen ganz unmotiviert waren. Dahin gehört das Schwanken von einem Bromsalz zum anderen, die Unsicherheit in der Verordnung der Bromsalze mit Bezug auf die Dosis und auf die Dauer des Gebrauchs.

Der Gedanke liegt nahe, daß die Erfolge der Brombehandlung auf die Anstaltsbehandlung zurückzuführen seien. Aber die „Anstaltsbehandlung“ ist ein so komplexer Begriff, daß mit dem bloßen Hinweis auf die „Anstalt“ für das Verständnis der Frage, warum in der freien Praxis die Erfolge der Brombehandlung in der Regel ausbleiben, noch sehr wenig gewonnen ist. Man wird zunächst an die hygienischen Vorteile denken, die der Kranke in der Anstalt genießt: an die verbesserten äußeren Lebensbedingungen, wie Licht, Luft und Nahrung, ein Moment, das namentlich für die ärmeren Volksklassen in Betracht kommt; an die einförmige und ruhige Lebensweise der geschlossenen Anstalt, die den Patienten von allen Reizen des praktischen Lebens fernhält; an die geregelte Arbeit im Freien. Ferner an das vermehrte Vertrauen in den Arzt, der dem Patienten in der Anstalt viel unabhängiger entgegentreten kann, da er sich auf einen vollkommenen organisatorischen Apparat zu stützen vermag. Alle diese Momente spielen zweifellos eine Rolle als Voraussetzungen des Erfolges bei der Brombehandlung der Epilepsie, wie überhaupt einer jeden medikamentösen Behandlung. Aber man darf hinter diesen allgemeinen hygienischen Momenten nicht vergessen, daß die Brombehandlung in der Anstalt auch noch in einer anderen Weise modifiziert wird. Die Brombehandlung wird in der Privatpraxis in der Regel nicht so konsequent durchgeführt, wie in der Anstalt, wo die ärztliche Aufsicht unvergleichlich größer ist. Vor allen Dingen aber muß an die Rolle der Diät in der Anstalt gedacht werden. Gewiß haben nicht alle Anstalten eine laktovegetabilische Diät eingeführt, und auf der andern Seite berücksichtigen die meisten Ärzte auch in der Privatpraxis die Forderung einer laktovegetabilischen Diät für ihre epileptischen Patienten. Aber in der Anstalt sind die Patienten viel weniger allen Zufällen der Diät ausgesetzt als in der Pivatpraxis. Wir werden uns später davon überzeugen, daß die Behandlung ohne bestimmte Diät „eine Therapie aufs Geratewohl und in den Tag hinein bedeutet, ohne jede Garantie für Erfolg“, wie Wyß mit vollem Recht gesagt hat[70]), und daß Schwankungen im Kochsalzgehalt der Diät imstande sind, die Brombehandlung ganz illusorisch zu machen.

### C. Die Anfänge der kochsalzarmen Diät.

Vor bald 20 Jahren erfuhr das Problem der diätetischen Behandlung der Epilepsie einen mächtigen Anstoß durch die Mitteilungen, die von dem Physiologen Richet und dem Psychiater Toulouse ausgingen[52]). Die Autoren empfahlen eine kochsalzarme Diät für die Behandlung der Epilepsie. Das Kennzeichnende der neu empfohlenen Methode der diätetischen Behandlung war, daß sie in einen Zusammenhang mit der Brombehandlung gebracht wurde. Die Erkenntnis der hier zugrunde liegenden physiologischen Beziehungen kam allerdings erst später, im Verlaufe weiterer experimentell-pharmakologischer Untersuchungen.

Richet ging von der Betrachtung aus, daß die Wirkung von Arzneien auf einer „Imbibition" der Zellen mit den betreffenden Giften beruhe und daß man die Angriffsfähigkeit der therapeutischen Alkalien, im gegebenen Falle des Bromsalzes, und damit ihre Wirkung vielleicht erhöhen könnte, wenn es gelänge, die normalen Alkalien der Nahrung von den Zellen des Körpers fernzuhalten. Damit war für Richet der Gedanke gegeben, die Brombehandlung mit einer kochsalzarmen Diät zu kombinieren.

Der Speisezettel von Toulouse und Richet bestand aus 1 l Milch 200 g Ochsenfleisch, 300 g Kartoffeln, 200 g Mehl, 2 Eiern, 50 g Zucker, 10 g Kaffee und 40 g Butter pro Tag. Als Getränke dienten nur Wasser und Milch, nicht aber Alkohol. Diese Kost enthielt ca. 2700 Kalorien pro Tag. Nach den Angaben von Toulouse und Richet enthält sie, ohne Salz zubereitet, etwa 2 g Kochsalz, während die gewöhnliche Nahrung bis 20 g Kochsalz enthält. Die Bromdosis für Patienten, die auf eine kochsalzarme Diät gesetzt wurden, betrug 2 g Bromnatrium pro Tag.

Toulouse und Richet haben in einer Reihe klinischer Mitteilungen (siehe die Literatur in [59]) über die ausgezeichneten Erfolge berichtet, welche sie mit dieser Behandlungsmethode erzielten. Sie konnten eine sehr weitgehende Reduktion der Zahl und der Intensität der Anfälle bei ihren Patienten feststellen. Bei zwanzig Patienten, die bis sieben Monate beobachtet wurden, erzielte Toulouse eine Reduktion der Anfälle um 92 Proz., der „Schwindel" um 70 Proz. Aber die Reduktion der Fälle hielt nur so lange an, als die kochsalzarme Diät gegeben wurde. Wurde ein Patient versuchsweise wieder auf die normale kochsalzreiche Diät gesetzt, so kehrten die Anfälle in der früheren Zahl und Stärke wieder. Toulouse ist der Meinung, daß nur eine längere Zeit durchgeführte kochsalzarme Diät imstande sei, die Erregbarkeitsverhältnisse eines Kranken, „le terrain convulsif", wie er sich treffend ausdrückt, für die Dauer zu verändern.

Schon allein die große Unsicherheit in der Behandlung der Epilepsie, die auch heute noch besteht, macht es erklärlich, daß die Mitteilungen von Richet und Toulouse Aufsehen erregen mußten. Die klinische Literatur hat der Methode von Toulouse und Richet gleich von Anfang an das größte Interesse entgegengebracht[47]), und eine Reihe

von Autoren haben durch eigene klinische Versuche immer wieder die Aufmerksamkeit der Ärzte auf diese Methode gelenkt. Bemerkenswert war der Versuch von Balint[5,6]. Balint, der zu Anfang genau den Vorschriften von Toulouse und Richet folgte, hat später die Methode dadurch modifiziert, daß er das Fleisch, das ungesalzen sehr schlecht schmeckt, ganz wegließ und dem Patienten das Bromnatrium im Brot verbacken verabfolgte. Sein Speisezettel, der nunmehr vegetarisch war, bestand aus 1 bis $1^1/_2$ l Milch, 50 g Butter, 3 Eiern, 300 bis 400 g Brot und Obst. Die Kost enthielt ca. 2400 Kalorien. Der Kochsalzgehalt der Nahrung betrug 2 g, die Bromdosis ebenfalls 2 g pro Tag. Balint überzeugte sich jedoch, daß diese Kost von den Patienten nicht gern genommen wurde, und er ging wieder zu der gemischten Kost über, wie sie Toulouse und Richet angewandt hatten. Er ließ die Speisen mit Bromnatrium salzen. Balints Versuche wurden etwa $1^1/_2$ Jahre fortgesetzt. Er konnte die Ergebnisse von Toulouse und Richet vollkommen bestätigen, indem er bei seinen Patienten eine Reduktion der Anfälle um beinahe 80 Proz. erzielte gegenüber der Zeit, wo die Patienten allein mit Brom ohne strenge Diät behandelt wurden.

Die nächsten Jahre brachten eine Reihe weiterer klinischer Mitteilungen über die Methode von Toulouse und Richet. In der Mehrzahl der Fälle wurde über ausgezeichnete Erfolge berichtet, wenn es auch nicht an Stimmen gefehlt hat, die auf die Nachteile, ja die große Gefahr der kochsalzarmen Diät hingewiesen haben. (Literatur siehe [59] u. [64].)

Im Jahre 1907 begann Ulrich methodische Versuche mit der kochsalzarmen Diät in der Schweizerischen Anstalt für Epileptische. Den ersten Bericht über seine Versuche veröffentlichte Ulrich, nachdem die kochsalzarme Diät zehn Monate lang bei 22 Patienten verschiedenen Alters durchgeführt worden war[60]. Für ein Verständnis der weiteren Entwicklung, welche die praktische Seite des Problems in der Schweizerischen Anstalt für Epileptische genommen hat, ist die Tatsache wichtig, daß hier in der Anwendung der kochsalzarmen Diät von vornherein nicht rigoros verfahren wurde, und daß in weitestem Maße auch die Anforderungen des Geschmackes berücksichtigt wurden. Wir wissen heute nach den Arbeiten Pavlovs und seiner Schüler, daß es für die Verdauung der Nahrung durchaus nicht gleichgültig ist, ob die Kost schmackhaft ist oder nicht. Es ist eine vollständig falsche Annahme, daß das Problem der Ernährung in einer Anstalt damit erledigt sei, daß die Nahrung von den Patienten gegessen wird. Die Nahrung soll mit Appetit gegessen werden, sie soll schmecken. Der Appetit sichert Verdauungssaft und er sichert damit eine bessere Ausnutzung der Nahrung. Die Speisezettel der Schweizerischen Anstalt für Epileptische boten eine ziemlich abwechslungsreiche Kost, die den Patienten salzarm verabfolgt wurde. Auch wurde der Speisezettel im Laufe der Versuchsdauer wöchentlich erneuert, um möglichst viel Abwechslung zu schaffen. Allerdings wurde auf diese Weise der Kochsalzgehalt der Kost gegenüber dem ursprünglichen Regime von Toulouse und Richet nicht unbeträchtlich in die

Höhe geschraubt, um so mehr als die Patienten der Anstalt, die starke Brotesser sind, auch fernerhin gesalzenes Brot erhielten. Hinter einer normalen Kost blieb jedoch diese Kost im Salzgehalt weit zurück. Sie schmeckte den Patienten sehr gut und die meisten Patienten wünschten sich auch für die Zukunft keine andere Kost als die ihnen nach dem salzarmen Speisezettel verabreichte. Einen schädlichen Einfluß dieser Kost auf den Ernährungszustand seiner Patienten konnte Ulrich nicht beobachten. Ulrich konnte bei 10 Patienten eine Gewichtszunahme feststellen, bei 7 Patienten blieb das Gewicht ungefähr unverändert, 5 Patienten erfuhren eine unbedeutende Gewichtsabnahme. Die tägliche Bromdosis betrug bei den einzelnen Patienten 4 bis 5 g pro Tag.

Bei sämtlichen Patienten dieses ersten Versuches (1907) von Ulrich trat eine Besserung ein, die bei manchen Patienten so erheblich war, wie sie bei ihnen früher niemals beobachtet wurde. Die Besserung kam vor allem in einer Reduktion der Zahl der Anfälle zum Ausdruck. Die Reduktion der Anfälle betrug im Durchschnitt aller Patienten 58,3 Proz. Auch im Allgemeinbefinden der Patienten trat eine Besserung ein, indem sich fast alle 22 mit kochsalzarmer Diät behandelten Patienten wohler fühlten und leistungsfähiger waren als früher. Nur zu Beginn der kochsalzarmen Behandlung wurde das Befinden mancher Patienten ungünstig beeinflußt; sie wurden schläfrig, apathisch, weinerlich, vergeßlich; aber diese Erscheinungen waren nur von kurzer Dauer und sie verschwanden später ganz. Am ausgesprochensten war die Besserung bei jugendlichen Kranken mit relativ kurzer Krankheitsdauer. Für die Beurteilung der Methode ist auf Grund dieses Versuches von großer Wichtigkeit, daß sämtliche Patienten sich schon seit Jahren (5 Monate bis beinahe 16 Jahre) in der Anstalt befanden und während ihres Aufenthaltes mit gleich großen Bromdosen, d. h. mit 4 bis 5 g pro Tag behandelt wurden. Die eingetretene Besserung konnte also allein auf Rechnung der kochsalzarmen Diät gesetzt werden. Im Laufe der Jahre hat Ulrich[61 bis 65]) über zahlreiche weitere Erfolge berichtet, die er mit Hilfe der kochsalzarmen Diät erzielte. Von 154 Patienten, die sich als meist schwere Fälle seit vielen Jahren in der Anstalt befanden und nur Brom bekamen, wurden nach Einführung der kochsalzarmen Diät neben dem Brom 25,3 Proz. anfallsfrei, 48,7 Proz. wurden sehr gebessert[65]). Bei 27 Patienten, die Ulrich 14 Jahre lang beobachtet hat, wurde nach 3- bis $6^1/_2$ jähriger Behandlung mit kochsalzarmer Diät die Zahl der Anfälle von ca. 3700 auf ca. 700 im Jahr reduziert[65a]), s. die Tafel S. 50.

Im Lichte dieser klinischen Befunde wird es sehr wahrscheinlich, daß die Erfolge, welche bei der Brombehandlung der Epilepsie früher mit einer „reizlosen" laktovegetabilischen Diät erzielt wurden, darauf zurückzuführen sind, erstens, daß eine milchreiche Diät viel weniger Schwankungen in der Zufuhr von Kochsalz bedingt als der animalische Speisezettel mit seinen stark salzhaltigen Suppen, und zweitens, daß auch bei Einhaltung einer bestimmten Diät schlechtweg die Patienten

in viel geringerem Maße Schwankungen in der Menge des eingeführten Kochsalzes ausgesetzt sind.

Um die Grundlagen zu verstehen, auf denen die von Richet und Toulouse inaugurierte Methode aufgebaut ist, müssen wir zunächst einen Einblick in den Kochsalzstoffwechsel des Organismus gewinnen.

## I. Der Kochsalzstoffwechsel.

### A. Der Kochsalzgehalt des Organismus.

Wie die im Meere lebenden Organismen werden auch die Zellen der landlebenden Wirbeltiere von einer salzhaltigen Flüssigkeit umspült. Gleichsam als ein Erbstück aus alten Zeiten[17]) haben die Wirbeltiere des Festlandes einen recht hohen Kochsalzgehalt, namentlich im Blut. Das Kochsalz liefert etwa 60 Proz. der osmotischen Konzentration des Blutes. Nach älteren Angaben beträgt der Kochsalzgehalt des Blutes beim Menschen etwa 0,45 Proz. Um diese Zahl schwanken die Angaben der älteren Autoren in engen Grenzen[3]), S. 20. Nach den Analysen von Abderhalden[1]) und anderen Autoren, die allerdings nicht am Menschen ausgeführt wurden, scheint der Kochsalzgehalt des Blutes etwas höher zu sein. Man kann das Blut als eine Lösung betrachten, die 0,5 bis 0,6 Proz. Kochsalz enthält. Ein Teil des Kochsalzes ist in Natriumionen und Chlorionen gespalten.

Systematische Untersuchungen über den Kochsalzgehalt der einzelnen Organe beim Menschen liegen leider nicht vor. Die älteren Unterlagen ergaben so schwankende Werte[3]), S. 17, daß man annehmen muß, daß sie mit gänzlich ungenügenden Methoden ausgeführt wurden. Über den Chlorgehalt der einzelnen Organe des Hundes haben Nencki und Schoumow-Simanowsky[48]) nach den Analysen von Bereskin berichtet. Wir bringen in der folgenden Tabelle die Durchschnittszahlen von 5 untersuchten Tieren.

| | Prozentgehalt der frischen Organe an Chlor | | Prozentgehalt der frischen Organe an Chlor |
|---|---|---|---|
| Blut | 0,268 | Rückenmark | 0,043 |
| Lunge | 0,150 | Darmschleimhaut | 0,040 |
| Haut | 0,145 | Knochenmark | 0,034 |
| Niere | 0,122 | Knochen | 0,033 |
| Milz | 0,107 | Muskel | 0,033 |
| Gehirn | 0,100 | Nierenfett | 0,032 |
| Magenschleimhaut | 0,093 | Leber | 0,025 |
| Pannic. adipos. | 0,076 | Galle | 0,010 |
| Pankreas | 0,051 | | |

Aus den Untersuchungen von Nencki und seinen Mitarbeitern ergibt sich, daß das Blut an Kochsalz reicher ist als alle anderen Organe. Dem Blute folgen Lunge, Haut, Niere. Sehr arm an Chlor sind die Muskeln und die Leber.

Magnus' Schüler Wahlgren und Padtberg, ferner Rosemann

haben gezeigt, daß die Zahlen von Nencki weit hinter der Wirklichkeit zurückbleiben. Nach Wahlgren[67]) und Padtberg[49]) sind bei der Analysenmethode von Nencki große Chlorverluste möglich. Wahlgren fand in den einzelnen Organen des Hundes als Mittel von 6 Tieren folgende Werte:

| | Chlor in Proz. der frischen Substanz | | Chlor in Proz. der frischen Substanz |
|---|---|---|---|
| Haut | 0,376 | Skelett | 0,179 |
| Blut | 0,309 | Darm | 0,166 |
| Niere | 0,258 | Leber | 0,126 |
| Lunge | 0,242 | Muskel | 0,074 |
| Gehirn | 0,185 | | |

Abgesehen von den unvergleichlich höheren Zahlen, unterscheiden sich die Befunde von Wahlgren von denjenigen Nenckis auch noch durch die andere Reihenfolge der Organe nach ihrem Chlorgehalt. Nach Wahlgren enthält die Haut nicht nur mehr Chlor als die anderen Organe, sondern auch mehr Chlor als das Blut. Der prozentische Chlorgehalt der Haut, des Blutes, der Niere und der Lunge ist zwei- bis dreimal so groß als der durchschnittliche Chlorgehalt des ganzen Körpers.

Bei ausgewachsenen Hunden fand Rosemann[53, 55, 56]), dessen Methode durch ihre große Zuverlässigkeit ausgezeichnet war (Verarbeitung des ganzen Tierkörpers), einen mittleren Chlorgehalt von 0,112 Proz. vom Körpergewicht. Eine ausgewachsene Katze hatte einen Chlorgehalt von 0,159 Proz. Bei neugeborenen Hunden oder Katzen fand Rosemann höhere Werte, so 0,204 bis 0,231 Proz. Eine 19 Tage alte Katze wies einen Chlorgehalt von 0,197 Proz. auf. Rosemanns Befunde stehen mit denjenigen anderer Autoren im Einklang und sie bestätigen den schon von Bunge gezogenen Schluß, daß das neugeborene Tier chlorreicher ist als das erwachsene. Das gilt sicher auch für den Menschen. Im Einklang mit älteren Befunden von Bunge an Kaninchen hat Rosemann gezeigt, daß der menschliche Fötus einen beträchtlich größeren Chlorgehalt aufweist als das neugeborene Kind. Es sei hier auf diese Beziehungen hingewiesen, weil sie uns davor warnen, aus den beim neugeborenen Kinde gefundenen Werten Schlüsse auf den Chlorgehalt des Erwachsenen zu ziehen, über den keine direkten Bestimmungen vorliegen.

Über den Natriumgehalt der einzelnen Organe liegen neuere Angaben von Gérard[28]) aus dem Laboratorium von Bertrand vor. Auf die Ausarbeitung einer zuverlässigen chemischen Methode wurde bei diesen Untersuchungen besonderes Gewicht gelegt. Es enthielten die Organe eines etwa 6 kg schweren Hundes:

| | Na in Proz. der frischen Substanz | | Na in Proz. der frischen Substanz |
|---|---|---|---|
| Blut | 0,248 | { Dickdarm | 0,165 |
| Haut | 0,222 | { Dünndarm | 0,054 |
| Nieren | 0,192 | Skelett | 0,130 |
| { Rückenmark | 0,170 | Muskeln | 0,120 |
| { Gehirn | 0,155 | Leber | 0,086 |

Die Reihenfolge der Organe nach dem Natriumgehalt weicht von derjenigen nach dem Chlorgehalt in der Tabelle von Wahlgren ab, indem der Natriumgehalt des Blutes größer ist als derjenige der Haut. Auf jeden Fall können wir aus dem Ensemble der vorliegenden Bestimmungen, wenn auch die Ergebnisse im einzelnen voneinander abweichen, schließen, daß das Blut und die Haut die kochsalzreichsten Organe des Organismus darstellen.

### B. Die Schwankungen des Kochsalzgehaltes des Organismus.

Der Kochsalzgehalt der Nahrung schwankt innerhalb sehr weiter Grenzen, wie wir weiter unten noch sehen werden. Es ist klar, daß je nach der Menge des eingeführten Kochsalzes temporäre Schwankungen im Kochsalzgehalt des Blutes vorkommen werden. Aber alle Abweichungen gleichen sich bald wieder aus. Es ist schon seit langem bekannt, daß das in vermehrter Menge aufgenommene Kochsalz sehr schnell wieder ausgeschieden wird. Schon in der ersten Stunde nach der Einspritzung einer Kochsalzlösung ins Blut können bis 34 Proz. des eingeführten Kochsalzes mit dem Harne wieder ausgeschieden sein[8]), S. 169. Kochsalzzugaben zur Nahrung werden, wie Hösslin[33]) fand, zu einem großen Teil im Laufe der nächsten 24 Stunden mit dem Harne ausgeschieden, wenn die eingeführten Kochsalzmengen nicht zu groß sind. Aber mit diesen Feststellungen ist die Erkenntnis des Kochsalzumsatzes noch lange nicht erschöpft. Die Reaktionen des Organismus auf eine vermehrte und verminderte Kochsalzzufuhr sind in Wahrheit viel komplizierter.

#### 1. Der Einfluß vermehrter Kochsalzzufuhr auf den Chlorbestand des Organismus.

Wahlgren[67]) injizierte Hunden eine konzentrierte Kochsalzlösung (etwa 10 ccm mit ca. 4 g Cl) in die Vena jugularis und tötete die Tiere nach 2 bis 3 Stunden. Die Organe wurden auf Chlor untersucht und die gefundenen Werte mit denjenigen von normalen Tieren verglichen (vgl. oben S. 431). Im ausgeschiedenen Harn wurde das Chlor bestimmt*). Im Durchschnitt wurden von den 4,25 g Chlor, die injiziert wurden, im Laufe von 2 bis 3 Stunden 1,21 g oder ca. 28 Proz. mit dem Harne ausgeschieden. Es waren also 3,04 g im Körper verblieben. Diese Menge wurde zum größten Teil — 94 Proz. — in den Organen wiedergefunden. Sämtliche Organe wiesen ebenso wie das Blut einen vermehrten Chlorgehalt auf. Wahlgren hat gefunden, daß der Darm, die Muskeln, die Lunge und das Blut die größte Zunahme im prozentischen Chlorgehalt aufwiesen. Kennt man das Gewicht der einzelnen Organe, so läßt sich auch berechnen, in welchen absoluten Mengen die im Organismus verbliebenen 3,04 g Chlor sich auf die einzelnen Organe verteilten. Nach der Berechnung von Wahlgren hatten sich die 3,04 g in folgendem Verhältnis verteilt:

*) Im Kot erscheinen nur minimale Mengen von Kochsalz.

| Es kamen auf | in Proz. des im Körper verbliebenen Chlors | Es kamen auf | in Proz. des im Körper verbliebenen Chlors |
|---|---|---|---|
| Muskeln | 28,26 | Lunge | 5,70 |
| Darm | 18,59 | Leber | 2,59 |
| Haut | 18,47 | Niere | 1,37 |
| Skelett | 10,29 | Gehirn | 0,79 |
| Blut | 8,37 | | |

Die Werte sind zwar mit Fehlern behaftet, da die Zahlen für die Organgewichte von Wahlgren nicht direkt ermittelt wurden. Wahlgren stützte sich auf fremde Durchschnittszahlen. Aber diese Fehler können nicht so groß sein, daß das Ergebnis dadurch gefälscht würde. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß etwa $^2/_3$ des retinierten Chlors in den Muskeln, im Darme und in der Haut enthalten sind. Alle anderen Organe kommen in nur geringem Maße in Betracht. Auch das im Blute kreisende Chlor macht nur einen kleinen Teil des gesamten retinierten Chlors aus. Alles im Körper zurückbehaltene Chlor zirkuliert nun zunächst im Blute und gelangt von hier aus in die Organe. Zu einem Zeitpunkt aber, wo erst 1,21 g vom im Überschuß zugeführten Chlor durch die Nieren nach außen ausgeschieden sind, hat das Blut schon den größten Teil des eingeführten Chlors an die Organe abgegeben. Das ist ein bedeutsames Mittel für die Aufrechterhaltung eines konstanten Chlorbestandes im Blute.

Die Befunde von Wahlgren sind durch Padtberg[49]) bestätigt worden. In seinen Versuchen wurde den Tieren vor und nach der Kochsalzinjektion ein Stück Haut von korrespondierenden Körperstellen entnommen und ihr Chlorgehalt verglichen. Es fand eine starke Anreicherung von Chlor in der Haut statt. Die Anreicherung der Haut an Chlor war stets größer als diejenige des Blutes. Nach Padtberg müssen wir die Haut als das wichtigste Chlordepot im Körper betrachten (vgl. namentlich S. 435).

Die Versuche von Wahlgren und Padtberg, in denen die Tiere schon 2 bis 3 Stunden nach der Überschwemmung mit Kochsalz getötet wurden, geben uns ein Bild von den ersten Reaktionen des Organismus auf die überschüssige Zufuhr von Kochsalz. Diese Reaktionen bestehen, wie wir gesehen haben, zum Teil in einer schnell einsetzenden Ausscheidung von Chlor durch die Nieren, zum anderen, größeren Teil in einer Abgabe von Chlor an die Organe. Rosemann[55]) hat zwei Versuche ausgeführt, in denen die Tiere längere Zeit mit einem Überschuß von Chlor ernährt wurden. Im ersten Versuch wurden einem 8,7 kg schweren Hunde, der mit Hundekuchen und Fleisch ernährt wurde, in zwei Wochen 210 g Kochsalz in Wasser gelöst durch eine Magenfistel eingeführt. Nach zwei Wochen trat Erbrechen ein, der Harn enthielt Blut, das Tier verweigerte die Nahrungsaufnahme und ging nach drei Tagen ein. Der Gesamtchlorgehalt des Tieres betrug 0,136 Proz. In einem zweiten Versuch wurde das Tier ungefähr zwei Monate lang mit einer chlorreichen Kost ernährt, indem dem Tier Kochsalzzulagen oder geräuchertes Pferdefleisch gegeben wurden, dessen

Chlorgehalt bis 7,9 Proz. betrug. Der Gesamtchlorgehalt des Hundes betrug 0,163 Proz. Rechnet man mit einem mittleren Chlorgehalt von 0,112 Proz., so war in beiden Versuchen der Chlorgehalt beträchtlich vermehrt, und zwar um 21 bzw. 45 Proz. gegenüber der Norm.

Im Einklang mit den Befunden von Wahlgren, aus denen schon eine Tendenz zur Aufrechterhaltung eines unveränderten Chlorbestandes im Blute herauszulesen war, fand Rosemann den Chlorgehalt des Blutes nicht vermehrt. Er betrug im zweiten Versuch 0,308 Proz., was ganz der Norm entspricht. Daß der Chlorgehalt des Blutes hier auch nicht jene Zunahme aufweist, die Wahlgren in seinen Versuchen beobachtete, müssen wir wohl darauf zurückführen, daß das Versuchstier von Rosemann fünf Tage vor der Tötung allein mit Hundekuchen ernährt wurde: diese Zeit hatte augenscheinlich für einen Ausgleich des Chlorbestandes des Blutes in der Richtung auf die Norm genügt, obgleich der Gesamtchlorgehalt des Tieres beträchtlich vermehrt war.

Die Frage, in welchen Organen das retinierte Chlor enthalten ist, hat Rosemann nicht entscheiden können.

Aus den Versuchen von Wahlgren und Rosemann geht also mit ziemlicher Sicherheit hervor, daß bei vermehrter Zufuhr von Kochsalz Chlor im Organismus für kürzere oder längere Zeit im Überschuß retiniert werden kann. Das überschüssige Chlor ist jedoch nur zu einem kleinen Teil im Blute, namentlich aber in den Organen gespeichert. Das Blut hat die Tendenz, das im Überschuß aufgenommene Chlor möglichst bald durch die Nieren auszuscheiden oder an die Organe abzugeben.

### 2. Der Einfluß verminderter Kochsalzzufuhr auf den Chlorbestand des Organismus.

Wenn bei vermehrter Zufuhr von Kochsalz Chlor im Organismus gespeichert werden kann und der Organismus Chlordepots in den Organen besitzt, so ist klar, daß der Chlorgehalt des Blutes durch eine plötzlich einsetzende verminderte Kochsalzzufuhr nicht leicht auf einen abnorm niedrigen Stand wird herabgedrückt werden können.

Ältere Versuche schienen dem allerdings zu widersprechen. Cahn und Mering[8]), S. 167, glaubten gefunden zu haben, daß bei kochsalzfreier Nahrung (Wasser bzw. Traubenzuckerlösung) im Magensaft keine Salzsäure auftritt. Daraus wäre auf eine Verarmung des Blutes an Chlor zu schließen. Rosemann[54]) hat jedoch darauf aufmerksam gemacht, daß diese älteren Versuche heute nicht mehr als einwandfrei gelten können, da wir aus den Untersuchungen von Pavlov die Tatsache kennen gelernt haben, daß psychische Momente die Sekretion von Magensaft beeinflussen. Die Gewinnung von Magensaft mit Hilfe der Schlundsonde arbeitet einer psychischen Sekretion entgegen. Das bringt eine große Unsicherheit in die Versuche hinein. Die Magensaftsekretion kann auch aus psychischen Gründen versiegt haben*).

*) Vgl. zur Frage des Salzsäuregehaltes im Magensaft bei Chlorverarmung auch Kap. I, D.

Padtberg[49]) hat gezeigt, daß bei einer länger dauernden Ernährung mit kochsalzarmer Kost der Chlorbestand des Blutes in nur geringem Maße abnimmt. Er fütterte zwei Hunde 17 bis 20 Tage lang mit ausgelaugtem Fleisch und verglich nach der Tötung der Tiere den Chlorgehalt ihrer Organe mit demjenigen von Normaltieren (Zahlen von Wahlgren, siehe oben). Am meisten hatte der Chlorgehalt der Haut abgenommen. Von den 2 bzw. 3,6 g Chlor, welche die Versuchstiere nach einer Berechnung von Padtberg im Chlorhunger eingebüßt hatten, stammten etwa 1,7 bzw. 2,2 g aus der Haut. Mit anderen Worten: 90 bzw. 60 Proz. des vom Körper insgesamt verlorenen Chlors wurden von der Haut geliefert. Aus dem Blut stammten dagegen nur 3,5 bzw. 7,4 Proz. des insgesamt eingebüßten Chlors. Der prozentische Chlorgehalt des Blutes hatte nur um 3 bzw. 10 Proz. abgenommen. Diese Werte liegen sicher noch innerhalb der Fehlergrenzen der Berechnung. Aus diesen Versuchen, wie aus den Versuchen mit Zufuhr von überschüssigen Mengen Kochsalz, müssen wir schließen, daß die Haut das wichtigste Chlordepot des Organismus darstellt. In den Organ-Chlordepots besitzt der Organismus ein Mittel, den Chlorbestand des Blutes konstant zu erhalten.

Der Chlorverarmung arbeitet der Organismus dadurch entgegen, daß im Chlorhunger die mit dem Harne ausgeschiedenen Chlormengen sehr gering werden. In Versuchen von Grünwald[80]), in denen Kaninchen längere Zeit mit ausgelaugtem Mais, einer sehr chlorarmen Nahrung, gefüttert wurden, enthielt der Harn nur Spuren von Chlor und war häufig sogar chlorfrei.

Hat eine Verarmung des Organismus an Kochsalz stattgefunden, so retiniert der Organismus entsprechende Mengen, sobald sie ihm in der Nahrung zur Verfügung stehen[88]). Die Deckung der Verluste durch Retention kann augenscheinlich sehr schnell vor sich gehen. In einem Versuche von Cohnheim und Kreglinger[20]) mußten bei einer Bergbesteigung beträchtliche Mengen Kochsalz mit dem Schweiß eingebüßt werden. Am anderen Tage wurden 10 bis 14 g Kochsalz retiniert. Der Harn enthielt an diesem Tage nur geringe Mengen von Kochsalz.

Bevor wir nun dazu übergehen, die funktionellen Wirkungen der Chlorverarmung zu betrachten, wollen wir uns mit der Frage beschäftigen, welche Mengen Kochsalz der Mensch zu sich nimmt, welche Schwankungen der Kochsalzzufuhr vorkommen und welchen Gesetzen der Umsatz von Kochsalz im Organismus unterliegt.

### C. Der Kochsalzgehalt der Nahrung.

Im Durchschnitt werden in Deutschland etwa 8 kg Speisesalz im Jahr auf den Kopf der Bevölkerung verbraucht (Statist. Jahrb. f. d. Deutsche Reich. 36. Jahrg. 1915. S. 309), gleich 22 g Kochsalz pro Tag. Es kommen jedoch noch die Kochsalzmengen hinzu, die in den Nahrungsmitteln enthalten sind. Insgesamt werden im Durchschnitt sicher nicht weniger als 30 g Kochsalz an einem Tage aufgenommen. In Frankreich ist der Kochsalzverbrauch bedeutend größer.

Nach Dubois enthält das Brot in Frankreich 1,5 bis 2 Proz. Kochsalz, in Paris sogar 2,2 bis 2,5 Proz. Ein starker Brotesser, der bis 1 kg Brot verzehrt, nimmt somit 20 g und mehr Kochsalz pro Tag allein mit dem Brote auf. Insgesamt werden in Frankreich von einem Erwachsenen nach Dubois vielleicht 50 g Kochsalz pro Tag verzehrt[22]). Die aufgenommenen Kochsalzmengen schwanken jedoch überall von Tag zu Tag in ganz außerordentlichem Maße, je nach den Nahrungsmitteln und je nach den Speisen, deren Kochsalzgehalt sehr verschieden ist.

Zur Deckung der Kochsalzverluste des Körpers bedarf es der großen Salzmengen, die mit der Nahrung aufgenommen werden, nicht. Im Hunger ist die Chlorausscheidung sehr gering. Das „Kochsalzminimum" des erwachsenen Menschen betrug nach Versuchen, die an verschiedenen Hungerkünstlern ausgeführt wurden, 1 g[44]). In anderen Versuchen ist sogar ein Heruntergehen der Chlorausscheidung auf 0,2 g pro Tag beobachtet worden[14]). Aber es muß von vornherein klar sein, daß das Minimum, das im Hunger ausgeschieden wird, unmöglich das Maß für die notwendige Kochsalzzufuhr sein kann. Im Hunger fällt vor allem die Verdauungsarbeit weg, die einen nicht unbedeutenden Anteil am Gesamtstoffwechsel hat, es werden die Leistungen aller Organe eingeschränkt und es werden die Ausscheidungen vermindert, und damit wird auch die Kochsalzmenge herabgesetzt, die den Organismus verläßt. Außerdem müssen wir von vornherein mit der Möglichkeit rechnen, daß die Ausscheidung des Kochsalzes durch andere Bestandteile der Nahrung verändert wird.

Bunge[17]), S. 103 bis 118, hat in überaus geistreicher Weise gezeigt, wie die Zusammensetzung der Nahrung den Umsatz und die Ausscheidung von Kochsalz beeinflussen kann und wie das große Verlangen des Menschen nach Kochsalz sich als eine ganz gesetzmäßige Erscheinung darstellt, die in bestimmten biochemischen Verhältnissen ihre Begründung findet.

In seinen Betrachtungen geht Bunge von der Tatsache aus, daß in pflanzlichen Nahrungsmitteln, im Gegensatz zu tierischen, nur wenig Natron im Verhältnis zu Kali enthalten ist. Diese Tatsache sei durch folgende Tabelle[2]), II. B. S. 794, illustriert:

Es kommen auf 1 Äquivalent $Na_2O$:

| | Äquivalente $K_2O$ | | Äquivalente $K_2O$ |
|---|---|---|---|
| Rinderblut . . . . | 0,07 | Weizen . . . . . . . | 12—23 |
| Rindfleisch . . . . | 4 | Gerste . . . . . . . | 14—21 |
| Hühnereiweiß . . . | 0,7 | Hafer . . . . . . . | 15—21 |
| Hühnereidotter . . | 1,0 | Roggen . . . . . . | 9—57 |
| Gesamtorganismus d. Säugetiere . . . | 0,7—1,3 | Reis . . . . . . . . | 15—21 |
| Karnivorenmilch . . | 0,8—1,6 | Kartoffeln . . . . | 31—42 |
| Frauenmilch . . . | 1—4 | Erbsen . . . . . . . | 44—50 |
| Herbivorenmilch . . | 0,8—6 | Bohnen . . . . . . | 110 |
| | | Erdbeeren . . . . | 71 |
| | | Äpfel . . . . . . | 100 |

Werden nun vornehmlich pflanzliche Nahrungsmittel genossen, so werden verhältnismäßig große Mengen von Kalisalzen aufgenommen.

Das Kalisalz, z. B. kohlensaures Kali, könnte aber im Blute mit dem Kochsalz reagieren, wobei kohlensaures Natron und Chlorkalium entstehen müßten. Diese beiden Salze gehören, jedenfalls in größeren Mengen, nicht in den normalen Bestand des Blutes hinein und sie müßten mit dem Harne ausgeschieden werden. Daß diese Reaktion eintreten kann, hat Bunge durch Versuche an sich selbst belegt. Es ist also anzunehmen, daß dem Organismus bei vorwiegend vegetabilischer Nahrung größere Natron- und Chlormengen mit dem Harne entzogen werden. Um diese unvermeidlichen Verluste zu ersetzen, müssen wir unsere Nahrung mit Kochsalz salzen. Im Einklang mit den Erwägungen und Versuchen von Bunge stehen eine ganze Reihe ethnologischer Tatsachen, auf die Bunge hingewiesen hat. Diejenigen Völkerschaften, die vorwiegend von pflanzlicher Nahrung leben, pflegen ihre Speisen stark mit Kochsalz zu salzen*). Das Kochsalz spielt im sozialen Leben mancher Völkerschaften eine ganz hervorragende Rolle. „Salz war in manchen Gegenden vielleicht einer der ersten und ist auch heute stellenweise noch einer der wichtigsten Handelgegenstände“ **), so z. B. in Afrika (Timbuktu), in der Mongolei usw.

---

*) Natürlich sind Ausnahmen oder scheinbare Ausnahmen möglich. Nach Raphael Dubois (C. R. Soc. Biol. 1917 S. 818) wird z. B. das Brot in Toskana und in anderen Gegenden nicht gesalzen. Es fragt sich, ob nicht dafür andere stark gesalzene Speisen genossen werden. — Ein schönes Beispiel für die Schätzung, welche von Völkern, die vorwiegend von pflanzlichen Nahrungsmitteln leben, dem Kochsalz entgegengebracht wird, finde ich bei F. Sarasin, Neu-Kaledonien und die Loyalty-Inseln. Reise-Erinnerungen eines Naturforschers. Basel 1917, Seite 151. Sarasin sah einen Pfad, der aus einem Tal über einen Bergrücken nach der Küste führt, mit marinen Schnecken- und Muschelschalen bestreut. Kleine Plateaus waren mit ihnen dicht besät. „Nach Aussagen unserer eingeborenen Begleiter ist . . . der Pfad ein alter Handelsweg gewesen, auf dem die Leute von der Nordostküste . . . her die Produkte des Meeres nach dem Inneren brachten, um sie gegen Feldfrüchte, die ihnen fehlten, zu vertauschen, und die kleinen Plateaus waren die Marktplätze, wo dieser Handel vor sich ging. In früherer Zeit kannten die Eingeborenen das Salz nicht und ersetzten es durch den Genuß mariner Mollusken. Diese bildeten daher einen wichtigen Handelsartikel der Küstenstämme mit denen des vom Meere abgeschlossenen Inneren.“ Die Neu-Kaledonier ernähren sich auch heute noch namentlich von Knollengewächsen, wie Taro und Ignamen. In letzterem kommen nach König, II. Bd., S. 901, etwa 8 Äquivalente Kali auf 1 Äquivalent Natron. Über das Verhältnis von Kalium und Natrium bei den Mollusken des Meeres liegen sehr interessante Befunde von Gérard[28]) vor. Während bei den Mollusken des Landes, wie Helix und Limax, das Verhältnis von Kalium zu Natrium 2,1 und 4,1 beträgt, schwankt es bei Meeresmollusken (Cardium, Mytilus) und Süßwassermollusken (Unio, Planorbis, Limnea) zwischen 0,24 und 0,87. Die Mollusken der Gewässer, namentlich diejenigen des Meeres, enthalten also um ein Vielfaches mehr Kochsalz als die Mollusken des Landes. Es sei die interessante Beobachtung von Sarasin auch ein Hinweis darauf, daß man bei der Beurteilung von Ernährungssitten dieselben stets als ein Ganzes nehmen muß, wobei jedem einzelnen Nahrungsmittel, das einen Teil des Ganzen bildet, eine bestimmte Funktion zukommt. Weicht man von diesem Gesichtspunkt ab, so wird man aus der Betrachtung von Ernährungssitten zuweilen einseitige und unmotivierte Schlüsse ziehen.

**) Friedrich, Allgemeine und spezielle Wirtschaftsgeographie. Leipzig 1907. Vgl. S. 84.

Bunge weist u. a. darauf hin, daß manche nordamerikanischen Indianerstämme Kriege um den Besitz von Salzquellen geführt haben. Salzkriege gab es auch unter den alten germanischen Stämmen, und die Salzstraßen waren im alten Europa von großer Bedeutung für das soziale Leben der Völker*). Auch die pflanzenfressenden Tiere genießen zu ihrer Nahrung gerne Kochsalz: den pflanzenfressenden Haustieren muß in der Regel Salz zur Nahrung gegeben werden.

Anders liegen die Dinge beim Fleischfresser. Der Natriumgehalt des Fleisches und namentlich des Blutes ist im Verhältnis zum Gehalt an Kali viel größer als in den Vegetabilien; wie die Tabelle auf Seite 436 zeigt, kommt im Blute auf ein Äquivalent Natron bloß $^1/_{15}$ eines Äquivalents Kali. Der fleischfressende Organismus ist also der Gefahr von größeren Kochsalzverlusten in viel geringerem Maße ausgesetzt, und es wäre zu erwarten, daß sein Bedürfnis nach einer Kochsalzzulage geringer ist. Auch diese Voraussetzung wird durch ethnologische Tatsachen bestätigt. Die Völkerschaften, die sich hauptsächlich von Fleisch ernähren, salzen ihre Speisen nicht und haben häufig auch kein Wort für Salz. Beim Schlachten des Tieres geht jedoch ein großer Teil des Blutes verloren und damit ein beträchtlicher Teil des in der animalischen Nahrung enthaltenen Kochsalzes. Denn der Natrongehalt des Blutes ist um ein Mehrfaches größer als derjenige des Muskelfleisches. Die Tabelle auf Seite 431 zeigt uns, daß auch der Chlorgehalt des Blutes um ein Mehrfaches höher ist als derjenige des Muskelfleisches. Dem entspricht es, daß manche Völkerschaften beim Schlachten des Tieres jeden Blutverlust sorgfältig zu vermeiden suchen. Bei den grönländischen Eskimos soll nach Bunge die Sitte bestehen, die Wunde eines erlegten Seehundes zu verstopfen, so daß das Tier kein Blut verlieren kann. Das Blut ist eine Kochsalzlösung, die man zu schätzen weiß.

Die Raubtiere, die ihre Beute ganz verzehren, haben kein Bedürfnis nach Kochsalz. Ist ja im Gesamtorganismus der Säugetiere auf 1 Äquivalent $Na_2O$ etwa 1 Äquivalent $K_2O$ enthalten (vgl. die Tabelle auf S. 436). Auch die fleischfressenden Haustiere, wie Katze und Hund, haben im Gegensatz zu den pflanzenfressenden Haustieren kein Bedürfnis nach Salz.

Der Kulturmensch lebt in der Regel von einer gemischten Nahrung, die aus blutarmem Schlachtfleisch und kalireichen Vegetabilien besteht. Er hat darum ein ausgesprochenes Bedürfnis nach Kochsalz. Dagegen hat der Mensch nicht das Bedürfnis, die Milch zu salzen, da in der Milch das Verhältnis zwischen Natron und Kali viel günstiger für das Natron ist als in den pflanzlichen Nahrungsmitteln.

Die Auffassung von Bunge hat in neueren Versuchen von Gérard[28]) eine Stütze gefunden. Gérard zog von zwei neugeborenen Hunden den einen mit einer rein pflanzlichen, den anderen mit einer rein ani-

*) Richthofen, Allgemeine Siedlungs- und Verkehrsgeographie, herausgegeben von O. Schlüter, Berlin 1908. Vgl. S. 320.

malischen Nahrung auf. Der vegetarisch aufgezogene Hund erhielt 22 mal so viel Kalium als Natrium, der mit Fleisch aufgezogene nur 2,8 mal so viel Kalium als Natrium. Nach 6 Wochen wurde zur vegetarischen Nahrung noch Kalium hinzugefügt, zur animalischen Nahrung Natrium. Gérard fand nun, daß zwar das Verhältnis von Kalium und Natrium im Blute auch beim vegetarisch ernährten Hund normal blieb, daß aber dieser kalireich ernährte Hund, ganz im Einklang mit den Befunden von Bunge, mehr Natrium ausschied als er aufnahm. Im Gegensatz zum Blut hatten die Organe einen geringeren Natriumgehalt als normale Tiere. Den obenerwähnten Befunden von Padtberg entsprechend, hatte also im Chlorhunger, der durch die kalireichen Vegetabilien bedingt war, ein Übertritt von Natrium aus den Organen in das Blut stattgefunden.

Dem Kochsalz kommt auch die Eigenschaft eines Genußmittels zu. Dadurch werden wir zur Unmäßigkeit im Genuß von Kochsalz verleitet, wie das bei allen Genußmitteln der Fall ist. Von größtem Interesse ist es in diesem Zusammenhang, den Kochsalzgehalt der Rohmaterialien, die zur Bereitung unserer Speisen dienen, mit demjenigen der tischfertigen Speisen zu vergleichen. Es liegen über diese Frage Untersuchungen von Leva[41]), einem Schüler von Strauß, und von Sautier[57]) vor. In der Tabelle (S. 440) habe ich den Zahlen von Sautier für den Kochsalzgehalt der tischfertigen Speisen die Zahlen gegenüberstellt, die Leva und andere für den Kochsalzgehalt der Rohmaterialien gefunden haben. Natürlich schwankt der Kochsalzgehalt ein und desselben Nahrungsmittels und ein und derselben Speise in der Praxis innerhalb weiter Grenzen. Aber aus der Tabelle geht deutlich hervor, daß die Kochsalzmengen, die wir den einzelnen Nahrungsmitteln bei der Bereitung der Speisen hinzufügen, ein Mehrfaches von dem Kochsalzgehalt der Rohmaterialien betragen. Der Kochsalzgehalt der tischfertigen Speise kann um mehr als das Zwanzigfache über den Kochsalzgehalt der Rohmaterialien hinausgehen. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß der Wassergehalt der tischfertigen Speisen in der Regel kleiner ist als der Wassergehalt der Rohmaterialen. Aber wie der 3. Stab der Tabelle zeigt, ist der Wassergehalt der tischfertigen Speisen keinesfalls so herabgesetzt, daß gegenüber den großen Differenzen im Kochsalzgehalt seine Abnahme irgendwie ins Gewicht fallen könnte. Bemerkenswert ist, daß beide Autoren, soweit sie dieselben oder ähnliche tischfertige Speisen auf ihren Kochsalzgehalt untersucht haben, Zahlen gefunden haben, die nicht weit voneinander entfernt liegen. Wie ganz gewaltig der Kochsalzgehalt je nach der Zubereitungsart differieren kann, zeigt uns das Beispiel des Reises und der Makkaroni. In der üblichen Weise als Beilage zum Fleisch bereitet, enthält z. B. der Reis 0,94 Proz. Kochsalz, mit Äpfeln bereitet bloß 0,18 Proz. Es handelt sich in diesen Fällen nicht etwa um Gerichte, die mit Absicht „kochsalzarm“ bereitet wurden, sondern um Speisen, wie sie im bürgerlichen Haushalt ohne jede Rücksicht auf diätetische Vorschriften erscheinen.

| | 1*) Kochsalzgehalt des Rohmaterials in Proz. der frischen Substanz | 2*) Kochsalzgehalt der genußfertigen Speise in Proz. | | 3*) Wassergehalt der genußfertigen Speise in Proz. |
|---|---|---|---|---|
| 1. Fleisch- und Fischspeisen | | Sautier | Leva | |
| Rindfleisch | 0,14 | 0,50 (gesotten) | 1,04 (Filet) | 63 |
| Kalbfleisch | 0,13 | 1,02 (Filet) | 1,11 (Braten) | 67,1 |
| Schweinefleisch | 0,10 (mager) | 0,61 (Filet) | 1,54 (Schw.-Braten) | 58,7 |
| Schinken | | 4,05 | 5,86 | |
| Hammelfleisch | 0,17 | 0,26. (Hammelkeule) | 0,97 (Kotelett) | 66,0 |
| Hase | 0,16 | 0,48 | 0,76 | 64 |
| Taube | 0,15 | 0,44 | | 50,4 |
| Huhn | 0,14 | 0,29 | 0,39 | 58,2 |
| Kabeljau | 0,16 | 1,83 | | 70,0 |
| Zander | 0,077 | 1,0 | | 72,7 |
| 2. Eierspeisen | | | | |
| Hühnerei | 0,21 | 1,12 (Rührei) | 1,1 | 62,9 |
| | | 1,34 (Omelette) | | 66,0 |
| | | | 0,98 (Setzei) | |
| | | | 0,18 (Eierkuchen ungesalzen) | |
| 3. Mehlspeisen | | | | |
| Kartoffel | 0,016—0,078 | 0,49 (Kartoffelpürree) | | 77,1 |
| | | 2,02 (Gedämpfte K.) | | 61,6 |
| Reis | 0,039 | 0,94 | 0,18 (mit Äpfeln) | 84,1 |
| Nudeln | 0,064 | 1,08 | | 76,8 |
| Makkaroni | 0,067 | 0,18 | 1,04 (à la Napolitaine) | 72,9 |
| | | | 0,29 (in Milch gezuckert) | |
| 4. Gemüse | | | | |
| Erbsen (junge) | 0,058 | 1,27 (grüne Erbsen eingemacht) | | 73 |
| Blumenkohl | 0,05—0,15 | 0,67 | 0,49 | 89,5 |
| Kohlrabi | 0,03—0,21 | 2,4 | | 87,9 |
| Weißkohl | 0,11—0,44 | 0,73 | | 91,3 |
| Spinat | 0,084—0,21 | 0,83 | 0,91 | 81,5 |

Übersetzt man das Ergebnis dieser Zusammenstellung in die Praxis des täglichen Lebens, so sieht man, daß die **Menschen** je

*) Die Zahlen des 1. Stabes sind der Arbeit von **Leva** entnommen und beruhen zum großen Teil auf eigenen Analysen des Autors. Die Zahlen des 2. Stabes sind den Arbeiten von **Sautier** und **Leva** entnommen. In manchen Fällen ist neben der Zahl die spezielle Zubereitungsart der Speise angegeben. Die Zahlen des 3. Stabes sind **Sautier** entnommen.

nach der Wahl der Nahrungsmittel und je nach der speziellen Zubereitungsart derselben ganz außerordentlichen Zufällen mit Bezug auf den Kochsalzgehalt ihrer gesamten Tagesration ausgesetzt sind. Wenn aber aus irgendwelchen therapeutischen Erwägungen eine bestimmte Diät eingehalten wird, so ist damit eine größere Konstanz der Kochsalzzufuhr gegeben. Es ist klar, daß dieses Moment für die Diskussion des Problems der kochsalzarmen Diät von der größten Bedeutung sein muß.

### D. Die funktionellen Wirkungen der Kochsalzverarmung.

In enger Beziehung zum Problem der kochsalzarmen Diät steht die Frage nach den funktionellen Wirkungen der Verarmung des Organismus an Kochsalz. Von einem Kochsalzmangel könnte man in einem doppelten Sinne sprechen. Wir haben oben schon erwähnt, daß das im Blute vorhandene Kochsalz, wie in jederer anderen Lösung, zum Teil wohl in Ionen gespalten ist — in Natriumionen und Chlorionen. Wenn also von der Wirkung eines Kochsalzhungers gesprochen werden soll, so wäre es angezeigt, die Frage nach den Wirkungen des Natriumionenmangels gesondert von derjenigen des Chlorionenmangels im Blute zu betrachten. Das experimentelle Tatsachenmaterial gestattet uns jedoch einstweilen noch nicht, die Frage in diesem Sinne zu behandeln.

Die obenerwähnten Versuche von Gérard haben ergeben, daß eine Nahrung, die durch ihren hohen Gehalt an Kali und ihren geringen Gehalt an Natron ausgezeichnet ist, eine vermehrte Ausscheidung von Natrium und eine Verarmung an Natrium hervorruft. Es findet aber dabei auch eine Verarmung des Organismus an Chlor statt, das in Form von KCl ausgeschieden werden muß. In Versuchen, in denen eine kochsalzarme Nahrung verfüttert wird, oder in denen das Kalium über das Natrium in der Nahrung überwiegt, können die Folgen eines Natriummangels nicht von denen eines Chlormangels auseinander gehalten werden.

In einer größeren Reihe von Versuchen glaubte Grünwald[29, 30]) einen isolierten Chlorhunger zur Darstellung gebracht zu haben. Grünwald fütterte Kaninchen mit Maiskörnern. Mais ist durch seinen äußerst niedrigen Chlorgehalt ausgezeichnet. Zudem wurde sein Gehalt an Chloriden noch durch einen mehrtägigen Aufenthalt in destilliertem Wasser verringert, in welchem die Körner quellen. Die Tiere schieden bei dieser Nahrung im Verlaufe von mehreren Tagen nur geringe Spuren von Chlor mit dem Harne aus. Wurde den Tieren 1 g Diuretin pro Tag verabfolgt, so wurden wieder größere Chlormengen mit dem Harne ausgeschwemmt. Nach vier- bis fünfmaliger Diuretingabe traten bei den Tieren Lähmungserscheinungen auf, die bald zum Tode führten. Die Tiere wurden zuerst hinfällig, es stellte sich ein Zittern ein und eine Lähmung der hinteren Extremitäten machte sich bemerkbar. Die Lähmung schritt nach vorne vor und die Tiere gingen zugrunde. Daß diese Erscheinungen mit dem Chlorverlust des Organismus zusammenhängen, hat Grünwald in der Weise gezeigt, daß er bei den Versuchstieren den Chlorgehalt des Blutes vor und nach

Beginn der Lähmungserscheinungen bestimmte. Der Chlorgehalt des Blutes ist nach Beginn der Lähmung bedeutend niedriger als vorher: so enthält das Blut vor Beginn der Lähmungserscheinungen etwa 0,30 bis 0,33 Proz. Chlor*) — was, wie Grünwald gefunden hat, dem normalen Durchschnitt beim Kaninchen entspricht —, während der Chlorgehalt des Blutes nach Eintritt der Lähmung bis auf weniger als 0,12 Proz. sinken kann. Die Tabelle zeigt uns in übersichtlicher Weise den Verlauf eines solchen Versuches.

Kaninchen von 1780 g.
Vom 26. II. an Maisnahrung.

| Datum | NaCl im Harne g | Bemerkungen |
|---|---|---|
| 4. III. | 0,022 | |
| 5. III. | 0,025 | 1. Blutanalyse: 0,34 Proz. Chlor. 1 g Diuretin |
| 6. III. | 0,068 | |
| 7. III. | 0,374 | |
| 8. III. | Spuren | |
| 9. III. | " | 1 g Diuretin |
| 10. III. | 0,270 | |
| 11. III. | Spuren | 1 g Diuretin |
| 12. III. | 0,105 | |
| 13. III. | chlorfrei | 1 g Diuretin |
| 14. III. | 0,048 | Beginn der Lähmungserscheinungen. 2. Blutanalyse: 0,20 Proz. Chlor |
| 15. III. | Spuren | |
| 16. III. | chlorfrei | 1 g Diuretin |
| 17. III. | In der Nacht Exitus | |
| | In der Blase: 0,074 | 3. Blutanalyse: 0,13 Proz. Chlor |

Wir sehen, daß noch 8 Tage nach Beginn der kochsalzarmen Ernährung der Chlorgehalt des Blutes ebenso hoch war wie beim normalen Tier. In anderen Versuchen von Grünwald[30]), Versuch 10, S. 366, scheint der Chlorgehalt des Blutes noch länger unverändert geblieben zu sein. Das entspricht ganz den späteren Befunden von Padtberg, die wir oben besprochen haben. Es ist sehr schwer, eine Verarmung des Blutes an Chlor allein durch eine kochsalzarme Nahrung zu erzielen. Die Verluste des Organismus an Chlor stammen, wie wir oben gesehen haben, zum größten Teil aus der Haut und den anderen Organen. Erst wiederholte Gaben von Diuretin und damit verbundene Chlorverluste führten zu einer Verarmung des Blutes an Chlor.

Wurde den Tieren, die mit gequollenem Mais ernährt wurden, gleichzeitig mit dem Diuretin Kochsalz verabfolgt, so blieben die Tiere völlig gesund. Die nebenstehende Tabelle (S. 443) zeigt uns den Verlauf eines solchen Versuches.

In den Versuchen von Grünwald kann es sich jedoch kaum allein um die Wirkung eines Chlorhungers gehandelt haben. In Maiskörnern sind nur sehr geringe Mengen von Natrium im Verhältnis

*) Grünwald spricht von „Kochsalz“ und nicht von „Chlor“. Es liegt aber wohl ein Versehen vor.

Kaninchen von 2200 g. Vom 15. VII. an Maisnahrung.

| Datum | NaCl im Harne g | Bemerkungen |
|---|---|---|
| 23. VII. | chlorfrei | 1 g Diuretin + 1 g NaCl |
| 24. VII. | 1,133 | |
| 25. VII. | 0,005 | 1 g „ + 1,5 g NaCl |
| 26. VII. | 1,152 | |
| 27. VII. | Spuren | 1 g „ + 1 g NaCl |
| 28. VII. | 0,770 | |
| 29. VII. | chlorfrei | 1 g „ + 1,2 g NaCl |
| 30. VII. | 0,870 | |
| 31. VII. | 0,054 | 1 g „ + 1 g NaCl |
| 1. VIII. | 0,788 | |
| 2.—3. VIII. | Spuren | do. |
| 4. VIII. | 0,8 | |
| 5. VIII. | Spuren | do. |
| 6. VIII. | 0,588 | |
| 7. VIII. | Spuren | do. |
| 8. VIII. | 0,7 | |
| 9. VIII. | Spuren | |
| 10. VIII. | „ | do. |
| 11. VIII. | 0,896 | |
| 12. VIII. | chlorfrei | 1 g Diuretin + 1,5 g NaCl |
| 13. VIII. | 0,931 | |
| 14. VIII. | Spuren | 1 g „ + 1 g NaCl |
| 15. VIII. | 1,380 | |
| 16. VIII. | Spuren | |
| 17. VIII. | „ | 1 g „ + 0,5 g NaCl |
| 18. VIII. | 1,417 | |

Das Versuchstier blieb vollkommen gesund.

zum Kalium enthalten. Die Asche von Maiskörnern enthält nach König*):

Kali 29,78 Proz.,
Natron 1,10 „
Chlor 0,91 „

Im Mais findet sich also nicht viel mehr Natrium, als zur Sättigung des vorhandenen Chlors zu Kochsalz nötig ist. Auf 1 Äquivalent Natron kommen im Mais 27 Äquivalente Kali. Die Versuchsanordnung von Grünwald entsprach also derjenigen von Bunge und von Gérard. Man muß darum auch die von Grünwald beobachteten Erscheinungen auf einen Kochsalzhunger zurückführen und nicht auf einen isolierten Chlorhunger. In einigen Versuchen gab Grünwald den Versuchstieren etwa zwei Wochen vor Beginn der Lähmung eine intravenöse Injektion von Natriumsulfat, um die Diurese zu verstärken. Ob jedoch damit der Verarmung des Organismus an Natrium entgegengearbeitet wurde, ist sehr zweifelhaft, da sicherlich ein großer Teil des Natriumsulfats wieder durch die Nieren ausgeschieden wurde. Darum ist es nicht möglich, dahin zu entscheiden, daß es sich in den Versuchen von Grünwald allein um einen Chlorhunger gehandelt hat.

Während Grünwald dem Versuchstier größere Mengen von Chlor durch Beeinflussung der Niere entzog, rief Rosemann[54]) größere Chlorverluste beim Versuchstier hervor, indem er durch Scheinfütterung nach

*) König, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genußmittel. 4. Aufl. Berlin 1904, Bd. II, S. 775.

Pavlov die Absonderung von Magensaft anregte. Während einer durch Scheinfütterung hervorgerufenen Magensekretion, die 3¹/₄ Stunden anhielt, wurden in einem Versuche 4,8 g Cl mit dem Magensaft aus dem Körper ausgeschieden. Nach der Berechnung von Rosemann wurden dem Versuchstier auf diese Weise bis 20 Proz. seines gesamten Chlorbestandes entzogen. Ist das Tier so weit, so nimmt die Menge des sezernierten Magensaftes und ebenso der Chlor- bzw. Salzsäuregehalt desselben ab. Schließlich hört die Magensaftsekretion ganz auf. Das Tier verweigert jetzt die Nahrungsaufnahme. Auch durch die Magenfistel in den Magen eingeführtes Fleisch wird nicht verdaut. Wird dem Tier aber Kochsalz gegeben, so tritt sofort eine ganz bedeutende Besserung ein, indem die Menge des sezernierten Magensaftes und der Chlorgehalt desselben wieder fast normal werden. Auch in diesem Versuch wird es sich wahrscheinlich nicht allein um einen weitgehenden Chlorverlust gehandelt haben, da ja der Magensaft auch beträchtliche Mengen von NaCl enthält.

Batke[7]) hat die Befunde von Rosemann vollkommen bestätigen können. Batke verfuhr in der Weise, daß er dem Versuchstier eine chlorarme Nahrung von ausgelaugtem Fleisch verfütterte und einige Studen später den Magen durch eine Fistel entleerte. Auf diese Weise werden dem Tier, ebenso wie bei der Scheinfütterung, beträchtliche Mengen Chlor entzogen. Durch einen Vergleich des verfütterten und des aus dem Magen verschwundenen Stickstoffs kann Aufschluß gewonnen werden über die motorische und peptische Leistung des Magens unter den gegebenen Bedingungen. In allen von Batke ausgeführten Versuchen nahmen die Leistungen des Magens innerhalb weniger Tage ganz außerordentlich ab. Die Acidität des Magensaftes erreichte äußerst niedrige Werte. Es trat verminderte Freßlust ein, das Tier wurde matt und schläfrig. Wurden nun dem Versuchshund einige Gramm Kochsalz verabfolgt oder dem Futter zugesetzt, so erholte er sich innerhalb 24 Stunden vollkommen. Die Leistungen des Magens und die Acidität des Magensaftes nehmen sofort zu oder werden wieder normal. Als Beispiel mag der folgende Versuch von Batke dienen:

| | Stickstoff nach 2 Stunden aus dem Magen verschwunden Proz. | Acidität Vergleichszahlen Proz. | Ernährung |
|---|---|---|---|
| 31. III. | 50 | 100 | NaCl-Periode |
| 1. IV. | 53 | 100 | |
| 2. IV. | 52 | 90 | Kochsalzarme Periode |
| 3. IV. | 32 | 50 | |
| 4. IV. | 31 | 30 | |
| 5. IV. | 31 | 25 | |
| 6. IV. | 43 | 80 | NaCl-Periode |
| 7. IV. | 51 | 40 | |
| 8. IV. | 43 | 30 | Kochsalzarme Periode |
| 9. IV. | 35 | 30 | |
| 10. IV. | 35 | 20 | |

Cohnheim und Kreglinger[20]) haben eine Abnahme der Acidität des Magensaftes bei einer Chlorverarmung beobachtet, die infolge Schwitzens bei einer Bergbesteigung eintrat.

Alle diese Versuche geben uns ein Bild von den tiefgreifenden funktionellen Wirkungen, welche der Kochsalzmangel im Organismus ausübt. Wir sehen, daß diese Wirkungen von zweierlei Art sind: es handelt sich um eine Wirkung auf das Nervensystem, wie namentlich in den Versuchen von Grünwald, und um eine Wirkung auf die Magendrüsen, wie namentlich in den Versuchen von Rosemann und Batke.

## II. Der Antagonismus zwischen Brom und Chlor.

Man wird versucht sein, die klinischen Erfahrungen, die Richet, Toulouse und Ulrich mit kochsalzarmer Diät und Brom bei der Epilepsie gemacht haben, den Tatsachen gegenüberzustellen, über die im I. Kapitel berichtet wurde. Man wird vor allem daran denken wollen, daß die kochsalzarme Diät einen Kochsalzmangel im Organismus hervorruft und damit, in Analogie mit den Versuchen von Grünwald, zu einer Herabsetzung der Erregbarkeit des Großhirns führt. Durch die, wenn auch geringfügige Herabsetzung des Kochsalzgehaltes des Blutes könnte die spezifische Erregbarkeit mancher Partien des Großhirns, die bei der Epilepsie evtl. gesteigert ist, herabgesetzt oder auf das normale Maß gebracht werden. Damit wäre dann der therapeutische Effekt der kochsalzarmen Diät erklärt. Vielleicht hat mancher der klinischen Forscher an eine solche Erklärungsmöglichkeit gedacht. Aber diese Erklärung erscheint vom Standpunkte der physiologischen Tatsachen nicht berechtigt. Es ist nicht wahrscheinlich, daß beim kochsalzarmen Speisezettel von Richet und Toulouse ein Kochsalzmangel im Organismus eintritt. Der Kochsalzgehalt dieser Diät beträgt 2 bis 5 g pro Tag, und mit dieser Menge kann sich ein Erwachsener reichlich im Kochsalzgleichgewicht erhalten. Bei einer solchen Diät würde der Kochsalzgehalt des Blutes, wahrscheinlich auch derjenige der Gewebe, wohl dieselben Werte aufweisen wie bei frei gewählter Kost.

Aber es ist noch eine andere Erklärung möglich.

Bei der Besprechung des Kochsalzgehaltes der tischfertigen Speisen haben wir darauf hinzuweisen, daß wir uns bei frei gewählter Kost mit Bezug auf die Kochsalzzufuhr den größten Zufällen aussetzen, daß wir aber bei Einhaltung einer bestimmten, namentlich kochsalzarmen Diät diesen Zufällen aus dem Wege gehen. Die Kochsalzzufuhr kann in letzterem Falle nur in ganz engen Grenzen schwanken. Welche Wirkungen könnten daraus erwachsen? Der Kochsalzbestand des Blutes ist wohl in hohem Grade unabhängig vom Kochsalzgehalt der Nahrung, aber bei vermehrter Zufuhr ist jedenfalls vorübergehend der Kochsalzgehalt des Blutes vermehrt. Es ist sehr gut möglich, daß diese, wenn auch nur vorübergehende Überladung des Blutes mit Kochsalz in pathologischen Fällen die Bildung von Ödemen begünstigt, wie das der Auffassung der inneren Klinik entspricht, oder daß sie bei abnormen Erregbarkeitsverhältnissen

im zentralen Nervensystem, wie bei der Epilepsie, eine starke Reizung der Ganglienzellen hervorruft. Es ist darum im Prinzip nicht zu leugnen, daß die Wirksamkeit einer Diät mit geregelter Kochsalzzufuhr bei der Epilepsie sich zum Teil aus diesen Verhältnissen erklären könnte.

Die Bedeutung der kochsalzarmen Diät in der Behandlung der Epilepsie muß jedoch stets im Zusammenhang mit der Brombehandlung betrachtet werden. Denn erst die eigentümlichen Beziehungen, die zwischen Brom und Chlor im Organismus bestehen und die man als einen Antagonismus zwischen diesen beiden Halogenen zusammenfassen kann, bilden die Grundlage für die therapeutische Verwertung einer kochsalzarmen Diät bei der Epilepsie.

### A. Die Speicherung von Brom im Organismus.

Schon im Jahre 1869 hatte Rabuteau darauf hingewiesen, daß die Ausscheidung des aufgenommenen Broms aus dem Organismus mit dem Speichel und dem Harne mehr als einen Monat in Anspruch nimmt[66]) [zit. nach Voisin, S. 53]. Niemand hat aber daran gedacht, diese Erkenntnis für einen weiteren Ausbau der Lehre von den Wirkungen des Broms auf den Organismus zu verwerten. Man ist immer wieder von der Annahme ausgegangen, daß der größte Teil des aufgenommenen Broms schon innerhalb der nächsten 24 oder 48 Stunden den Organismus wieder verläßt und daß nur Spuren von Brom noch längere Zeit im Harne erscheinen können.

Nach Rabuteau war Richet[51]) im Zusammenhang mit seinen ausgedehnten Untersuchungen über den Magensaft der Frage nachgegangen, ob die Salzsäure des Magensaftes durch Bromwasserstoff ersetzt werden könne, wenn Bromsalz in den Organismus eingeführt wird. Richet gab einem jungen Hunde 10 Tage lang etwa 12 g Bromnatrium pro Tag. Als der Hund sehr schwach wurde, wurde er getötet. Im Magensaft fand sich keine Spur von Bromwasserstoff oder Bromsalzen.

Im Widerspruch zu diesem negativen Befund von Richet standen die Ergebnisse von Külz[38]). Külz fütterte Hunde mit Bromnatium resp. Bromkalium und fand im Magensaft der Tiere beträchtliche Mengen von Bromwasserstoff.

Später haben Nencki und Schoumow-Simanowsky[48]) die Frage wieder aufgenommen und einen bedeutungsvollen experimentellen Beitrag zu derselben geliefert. Ein Hund, bei dem 3 Jahre vorher von Pavlov eine Magenfistel mit Ösophagotomie angelegt wurde (die Operation, die zur Ausführung der sogenannten „Scheinfütterung" gemacht wird), und der als ständiger Lieferant von Magensaft im Laboratorium diente, bekam 14 Tage lang Bromnatium dem Futter beigemischt. Das Futter, das dem Tier durch die Magenfistel verabfolgt wurde, bestand aus Fleisch, Weizenbrot, das eigens für den Versuch ohne Kochsalz gebacken wurde, abgerahmter Milch und Wasser. Die Bromgaben betrugen aufsteigend 2 bis 6 g. Insgesamt erhielt der Hund in 14 Tagen 53 g Bromnatrium. Zu Anfang der zweiten Woche wurde das Tier

schläfrig, erholte sich aber sofort wieder, als nun die Bromzufuhr eingestellt wurde. Alle 2 bis 3 Tage wurden Chlor und Brom im Magensaft und im Harne bestimmt. Der Versuch bestätigte das Resultat des Versuches von Külz: im Magensaft fanden sich beträchtliche Mengen von Bromwasserstoff. Die Autoren setzten die Brombestimmungen im Magensaft und im Harne noch mehrere Monate fort. Noch $3^1/_2$ Monate nach der letzten Bromgabe konnten Spuren von Brom in den Ausscheidungen des Tieres nachgewiesen werden. Damit war mit aller Sicherheit gezeigt, daß der Organismus das Brom festhält, um es ganz allmählich wieder auszuscheiden, wenn keine weiteren Brommengen eingeführt werden. Wir kommen später noch einmal auf die Versuche von Nencki und Schoumow-Simanowsky zurück.

Bald nach Nencki und Schoumow-Simanowsky hat Pflaumer[50]) gezeigt, daß das Brom, das in Form von Bromnatrium oder in Form eines organischen Brompräparates aufgenommen wird, nur ganz allmählich ausgeschieden wird. In einem Selbstversuch wurden 5 g Bromnatrium eingenommen, wovon im Laufe der ersten 22 Stunden nur 1,8 g wieder im Harne erschienen. Ein Hund, der 2 g Bromnatrium bekam, schied in den ersten 48 Stunden 0,78 g Bromnatrium mit dem Harne aus. In einem anderen Selbstversuch wurden in $3^1/_2$ Tagen weniger als ein Drittel des in Form von „Brompepton" (aus Gelatine durch Behandlung mit Bromwasserstoff erhalten) eingenommenen Broms mit dem Harne ausgeschieden.

Einen wichtigen Beitrag zur Frage über das Verhalten der Bromsalze im Organismus hat zwei Jahre später Laudenheimer[39]) geliefert. Laudenheimer war auch der erste, der den Zusammenhang dieser Frage mit der klinischen Praxis bei der Epilepsie erkannte. Laudenheimer fand, daß ganz enorme Mengen von Brom im Organismus gespeichert werden können. So hatte z. B. ein Patient, der täglich 10 g Bromnatrium erhielt, im Verlaufe von 8 Tagen nur 39 g wieder ausgeschieden, also 41 g Bromnatrium in seinem Körper zurückbehalten. Ein anderer Patient bekam innerhalb 3 Tage 27 g Bromnatrium und schied im Verlaufe dieser 3 Tage nur 8 g Bromnatrium aus; ein dritter schied innerhalb 3 Tage von den aufgenommenen 24 g Bromnatrium nur 2,5 g aus.

Setzt man die Bromzufuhr weiter fort, so nimmt die Bromausscheidung von Tag zu Tag zu, bis schließlich ein Zeitpunkt erreicht wird, wo „Bromgleichgewicht" (Laudenheimer) besteht. Es wird jetzt innerhalb 24 Stunden genau soviel Brom ausgeschieden, als aufgenommen wurde. Bei einer täglichen Bromnatriumzufuhr von 8 oder 9 g sah Laudenheimer das Bromgleichgewicht nach 17 Tagen eintreten. Am 18. bis 20. Tage nahm der oben an dritter Stelle genannte Patient je 7 g täglich auf, insgesamt also 21 g, und schied im Laufe dieser 3 Tage 20,95 g Bromnatrium aus. Der Organismus ist also nach einiger Zeit, wenn Bromgleichgewicht eingetreten ist, mit einer bestimmten Brommenge geladen, die augenscheinlich in einem be-

stimmten Verhältnis zur Höhe der Bromzufuhr steht, und an der der Organismus festhält, solange die Bromzufuhr unverändert fortgesetzt wird. Der Organismus kommt aber sofort wieder aus dem Bromgleichgewicht, wenn auch nur an einem einzigen Tage kein Brom genommen wird. Denn auch an dem Tage, wo kein Brom in den Organismus eingeführt wird, wird Brom ausgeschieden. Damit wird die im Organismus gespeicherte Brommenge oder die Brom-Ladung verringert. So läßt sich die Tatsache erklären, daß die epileptischen Anfälle, die bei lange fortgesetztem Gebrauch von Bromsalzen ausblieben, sofort wiederkehren, wenn mit der Bromzufuhr auch nur für wenige Tage ausgesetzt wird.

Nach Laudenheimer haben Fessel[26]) und in Gemeinschaft mit ihm Büchner[16]) und Fell[25]) eine Reihe von Beobachtungen über die Ausscheidung und Speicherung von Brom veröffentlicht, wobei sie die Befunde von Nencki, Schoumow-Simanowsky und Laudenheimer vollauf bestätigen konnten. Büchner verabreichte einem ca. 6 kg schweren Hund 0,2 g Bromnatrium pro Tag. Die Ausscheidung von Brom mit dem Harne nahm im Laufe der ersten 15 Versuchstage wohl zu, erreichte aber nicht die Höhe der Bromeinfuhr. In diesem Versuch war am 15. Versuchstage noch nicht Bromgleichgewicht im Sinne von Laudenheimer eingetreten, wohl weil die Bromgabe zu gering war. Wurde nun die Bromdosis erhöht, so stieg die Brommenge im Harne nicht um dieselbe Brommenge an, wie die Bromzufuhr. Absolut wurde also die Differenz zwischen der Bromzufuhr und der Bromausscheidung größer, d. h. es wurde jetzt mehr Brom im Körper zurückbehalten. Auch Fell hat diese Tatsache, mit einigen Abweichungen, feststellen können. Damit wurde die Vermutung von Laudenheimer bestätigt, daß die Größe des Bromdepots von der Größe der Bromzufuhr abhängt. Bis zu einem bestimmten Grade gilt der Satz, daß im Körper ein um so größeres Bromdepot angelegt werden kann, je mehr Brom in den Körper eingeführt wird.

### B. Der Einfluß der Kochsalzzufuhr auf die Bromausscheidung.

Wie Markwalder[45]) gezeigt hat, weicht der Kochsalzstoffwechsel des Epileptikers, wenn er kein Brom erhalten hat, von demjenigen eines normalen Menschen nicht ab. Bei einem Epileptiker, der noch kein Brom erhalten hatte, fand Markwalder eine Ausscheidung von 362,1 g Cl im Verlaufe von ca. $3^1/_2$ Wochen bei einer Zufuhr von 366,6 g. Die geringe Differenz liegt wohl innerhalb der Fehlergrenzen oder ist aus einer Nichtberücksichtigung des mit dem Schweiße ausgeschiedenen Chlors entstanden. Die Bedeutung des Kochsalzes für die Behandlung der Epilepsie resultiert erst aus den antagonistischen Beziehungen des Chlors zum Brom.

Laudenheimer[39]) hat wohl als erster nachgewiesen, daß die Ausscheidung des Broms aus dem Organismus beschleunigt wird, wenn größere Mengen Kochsalz aufgenommen werden. Er gab in einem

Fall von Bromismus einige Tage lang Kochsalz und konnte auf diese Weise eine beträchtliche Menge Brom aus dem Organismus ausschwemmen. Auch Fessel[26]) hat den Einfluß des Kochsalzes auf die Retention und Ausscheidung des Broms untersucht. Kleine Kochsalzgaben blieben ohne Einfluß auf die Ausscheidung von Brom. Dagegen erwiesen sich größere Gaben von Kochsalz als wirksam. Ein Hund, der 8 Tage lang 1 g Bromnatrium pro Tag erhielt, schied noch am 65. Tage seit Beginn des Versuches Brom mit dem Harne aus. Ein anderer Hund bekam ebenfalls 8 Tage lang 1 g Bromnatrium pro Tag, als Zulage aber 5 g Kochsalz pro Tag; schon am 35. Tag war Brom in seinem Harne nicht mehr nachzuweisen. Es geht daraus hervor, daß Kochsalz die Ausscheidung des Broms aus dem Organismus beschleunigt. Je nach dem Kochsalzgehalt der Nahrung wird bei konstanter Bromgabe die Brommenge, die im Harne erscheint, größer oder kleiner sein.

Einige Jahre später, als die Methode der kochsalzarmen Diät die Ausscheidungsverhältnisse des Broms schon zu einem wichtigen praktischen Problem gemacht hatte, hat Hondo[31]) die Beobachtungen von Fessel am Menschen bestätigt. Hondo verfolgte bei einer Patientin zunächst die Bromausscheidung im Verlaufe von 4 Wochen. Auch er konnte feststellen, daß nach mehrmaliger Bromgabe der Harn*) noch wochenlang nach dem Aussetzen der Bromgaben Brom enthält. Über das Verhalten der Bromausscheidung bei ungefähr gleichbleibendem Kochsalzgehalt der Nahrung orientiert uns die folgende Tabelle von Hondo:

(Kochsalzgehalt der Nahrung = etwa 10 g)

| Versuchstag | Bromzufuhr NaBr in g | | Bromausscheidung NaBr in g | |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 3,0 | | 0,287 | |
| 2 | 3,0 | | 0,69 | |
| 3 | 3,0 | 15,0 g | 1,02 | 5,017 g |
| 4 | 3,0 | | 1,43 | |
| 5 | 3,0 | | 1,59 | |
| 6 | 0 | | | |
| 7 | 0 | | 1,117 | |
| 8 | 0 | | | |
| 9 | 0 | | 0,868 | |
| 10 | 0 | | | |
| 11 | 0 | | 0,543 | |
| 12 | 0 | | | |
| 13 | 0 | | 0,56 | |
| 14 | 0 | | | |
| 15 | 0 | | 0,355 | |
| 16 | 0 | | | |
| 17 | 0 | | 0,169 | |
| 18 | 0 | | | |
| 22 | 0 | | 0,0524 | |
| 27 | 0 | | 0,0392 | |

*) Durch die Faeces wird wenig oder gar kein Brom ausgeschieden.

Wie nach den sub A berichteten Versuchen zu erwarten war, retinierte die ca. 34 Kilo schwere Patientin von Hondo schon in den ersten Tagen, in denen sie 3 g Bromnatrium pro Tag bekam, etwa 10 g Bromnatrium. In 5 Tagen war erst ungefähr ein Drittel der eingeführten Brommenge wieder ausgeschieden. Sobald die Bromzufuhr aufhört, beginnt die täglich ausgeschiedene Brommenge zu sinken. Hondo hat nun im Anschluß an diesen Versuch an derselben Patientin auch noch den Einfluß der Kochsalzzufuhr auf die Bromausscheidung untersucht. Nachdem die Patientin mit etwa 4 g Kochsalz in der Nahrung ins Kochsalzgleichgewicht gekommen war, erhielt sie 4 Tage lang 3 g Bromnatrium und 1 g Kochsalz pro Tag.

(Kochsalzgehalt der Nahrung = etwa 4 g)

| Versuchstag | Bromzufuhr NaBr in g | Bromausscheidung NaBr in g | Kochsalz-zulage in g | Kochsalzausscheidung in g |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 0 | 0 | 0 | 4,53 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 3,308 |
| 3 | 0 | 0 | 0 | 3,573 |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 4,02 |
| 5 | 3 | 0,175 | 1,0 | 4,88 |
| 6 | 3 } 12,0 g | 0,576 } 2,381 g | 1,0 | 6,19 |
| 7 | 3 | 0,71 | 1,0 | 5,79 |
| 8 | 3 | 0,92 | 1,0 | 6,1 |
| 9 | 0 | 1,268 | 9,0 | 8,753 |
| 10 | 0 | 1,213 | 9,0 | 9,5 |
| 11 | 0 | 1,196 | 9,0 | 11,2 |

Wie wir aus der Tabelle ersehen, ist die Bromausscheidung an den Bromtagen geringer als in dem ersten Versuche an derselben Patientin. Das ist darauf zurückzuführen, daß in diesem Versuch der Kochsalzgehalt der Nahrung geringer war als in dem ersten. Im ersten Versuch enthielt die Nahrung etwa 10 g Kochsalz pro Tag, im zweiten Versuch etwa 4 g pro Tag. Dementsprechend hat die Versuchsperson im ersten Versuch, wie sich leicht berechnen läßt, in 4 Tagen von 12 g Bromnatrium 8,57 g zurückbehalten, während im zweiten Versuch von 12 g Bromnatrium 9,6 g gespeichert wurden. Am 9. Versuchstag hört die Bromzufuhr auf. Es wäre jetzt zu erwarten, daß die Bromauscheidung geringer würde, wie es dem Verlauf des vorherigen Versuches entsprochen hätte (vgl. die Tabelle auf S. 449). Aber die Patientin bekam eine größere Menge von Kochsalz zugeführt: statt einer Zulage von 1 g Kochsalz erhielt sie eine solche von 9 g. Es wird jetzt noch mehr Brom ausgeschieden als an den Bromtagen. Der Versuch von Hondo bestätigt also die Tatsache, daß man durch Kochsalzgaben die Bromausscheidung aus dem Organismus beschleunigen kann.

Die Befunde von Laudenheimer, Fessel und Hondo über den Antagonismus von Brom und Chlor sind von Ellinger und Kotake[23, 24]) bestätigt und erweitert worden. In einem Versuch von Ellinger erhielten zwei Kaninchen von annähernd gleichem Gewicht, die ein und dieselbe Nahrung bekamen, etwa 0,2 g Brom pro Kilo-

gramm und Tag. Kaninchen I erhielt außerdem 2 g Kochsalz pro Tag, Kaninchen II 2 g Natriumacetat, wodurch erzielt wurde, daß die Harnmengen bei beiden Tieren fast gleich groß waren. Am 4. und 8. Versuchstage wurde aus der Carotis Blut entnommen und in 10 ccm Blut Chlor und Brom bestimmt. Das Ergebnis der Versuche ist in der folgenden Tabelle kurz dargestellt:

| Versuchstag | Bromausscheidung bei Kaninchen I, das Kochsalz als Zulage bekam | Bromausscheidung bei Kaninchen II, das Natriumacetat als Zulage bekam |
|---|---|---|
| 1, 2 | 0,145 | 0,058 |
| 3, 4 + | 0,202 | 0,087 Blutentnahme |
| 5, 6 | 0,398 | 0,0266 |
| 7, 8 + | 0,393 | 0,0266 Blutentnahme |
| 9 | 0,337 | 0,0312 |

In Bestätigung des Befundes von Hondo zeigt uns die Tabelle, daß Tier I, das eine Zulage von Kochsalz zur Nahrung bekam, viel mehr Brom ausschied als Tier II. Dementsprechend hatte Tier II mehr Brom im Blute gespeichert als Tier I:

| | Brom in 10 ccm Blut | | Anmerkungen |
|---|---|---|---|
| | am 4. Versuchstag | am 8. Versuchstag | |
| Tier I | 0,0064 g | 0,008 g | Tier I bekam eine Kochsalzzulage zur Nahrung |
| Tier II | 0,016 g | 0,017 g | |

Das Blut des Tieres, das eine Kochsalzzulage zur Nahrung bekam, wies also einen viel geringeren Bromgehalt auf als das andere Tier.

In einer zweiten Versuchsreihe haben Ellinger und Kotake die Verdrängung des Broms aus dem Körper durch Kochsalz demonstriert. Zwei Kaninchen bekamen 10 Tage lang täglich etwa 0,2 g Brom pro Kilo Körpergewicht zugeführt. Am 8. Tage enthielt das Blut beider Tiere gleiche Mengen Brom. Nun bekam das eine Kaninchen eine Kochsalzzulage von 2 g pro Tag, während die Nahrung des anderen unverändert belassen wurde. Als nach 4 Tagen wiederum der Bromgehalt des Blutes beider Tiere bestimmt wurde, hatte der Bromgehalt des Blutes beim Kochsalztier sehr stark abgenommen — mehr als 60 Proz. des Broms waren wieder verdrängt worden.

| | Brom in 10 ccm Blut | | Anmerkungen |
|---|---|---|---|
| | am 8. Versuchstag | am 12. Versuchstag | |
| Tier I | 0,015 g | 0,0064 g | Tier I bekam vom 9. Versuchstage an 2 g Kochsalz pro Tag |
| Tier II | 0,016 g | 0,018 g | |

Kaum läßt sich der Einfluß des Kochsalzes auf die Bromausscheidung und auf die Bromspeicherung deutlicher demonstrieren als durch die Versuche von Ellinger und Kotake.

Schließlich hat Markwalder in langdauernden Versuchen an Epileptikern den Einfluß von Kochsalzgaben auf die Ausscheidung demonstriert. Durch eine einmalige Kochsalzgabe von 30 g wurden von 63,4 g Brom, die im Körper gespeichert waren, 16,7 g verdrängt[46]), S. 177.

### C. Das Verhalten der Niere gegenüber Brom und Chlor und der Einfluß der Diurese auf die Bromausscheidung.

Auf die Bedeutung dieser Frage hat als erster Wyß[69]) hingewiesen. Wyß hat die Bromausscheidung beim Epileptiker längere Zeit — bis 3 Monate lang — verfolgt, und er ist zur Überzeugung gelangt, daß die Größe der Bromausscheidung auch von der Diuresengröße abhängig ist. Nach Wyß unterliegt die Bromausscheidung bei gleichbleibender Bromzufuhr großen Schwankungen je nach der ausgeschiedenen Harnmenge, während der prozentische Gehalt des Harnes an Brom diese Schwankungen nicht mitmache. Vielmehr nehme der prozentische Gehalt des Harnes an Brom allmählich zu, bis das Bromgleichgewicht erreicht sei: es kommt nach Wyß im prozentischen Gehalt des Harnes an Brom — und nur in ihm — jener gesetzmäßige Verlauf der Bromausscheidung zum Ausdruck, den Hondo und die anderen Autoren in ihren Versuchen beobachtet haben. Die Niere ist nach Wyß ein indifferentes Filter gegenüber den Bromionen. „Es wird deshalb die ausgeschiedene Brommenge in relativem Verhältnis stehen zur Konzentration derselben in der zur Filtrierung gelangenden Flüssigkeit einerseits und zu der Menge des ausgeschiedenen Urins andererseits“: je größer der Bromgehalt des Blutserums und je größer die ausgeschiedene Harnmenge, desto größer die pro Tag ausgeschiedene Brommenge. Die beiden genannten Momente bestimmen nach Wyß die absolute Menge des ausgeschiedenen Broms, während der prozentische Gehalt des Harnes an Brom allein durch den Bromgehalt des Blutserums bestimmt werde. Wyß hat seine Auffassung durch Versuche zu stützen versucht, in denen er den Einfluß von Theobromingaben auf die Bromausscheidung prüfte. Der prozentische Gehalt des Harnes an Brom blieb nach größeren oder kleineren Theobromingaben unverändert, während die absolute Bromausscheidung an den Theobromingaben stark vermehrt war — die Harnmenge war an diesen Tagen doppelt so groß als sonst. Während sich nun die Niere nach Wyß dem Brom gegenüber ganz passiv verhält, um nur als

Filter zu funktionieren, wird Chlor, wenn es im Blute im Überschuß vorhanden ist, von der Niere aktiv eliminiert, bis der normale osmotische Druck wieder hergestellt ist. Wird der osmotische Druck des Blutes durch die Einfuhr von Bromsalzen gesteigert, so könnte der normale Stand des osmotischen Druckes wieder erreicht werden durch eine Ausscheidung von Brom oder von Chlor. Da jedoch die Ausscheidung des Broms aus dem Körper lange Zeit beansprucht, so springt die Niere mit ihrer aktiven Tätigkeit als Regulator ein, indem sie einen Teil des normalen Chlorbestandes aus dem Blute entfernt. Aus diesen Beziehungen erwächst nach Wyß die Substitution des Chlors durch Brom, mit der wir uns im nächsten Abschnitt eingehender beschäftigen werden.

Im Sinne dieser Auffassung glaubte Wyß, daß der Kochsalzgehalt der Nahrung von keinem Einfluß auf die Bromausscheidung sei: das Kochsalz der Nahrung könne das Verhalten der Niere gegenüber den Bromionen nicht verändern.

Die Annahme, daß das Kochsalz ohne Einfluß auf die Bromausscheidung sei, hat sich nicht bestätigt, wie uns die sub B mitgeteilten Versuche gezeigt haben. Schließlich hat sich Wyß durch eigene Versuche überzeugen können, daß der Kochsalzgehalt der Nahrung die Bromausscheidung beeinflußt[70]). Die früheren Befunde von Wyß, durch die er zur Annahme verleitet wurde, daß Kochsalzgaben von keinem Einfluß auf die Bromausscheidung seien, könnten darauf zurückgeführt werden, daß Wyß bei diesen Versuchen den Kochsalzgehalt der Nahrung nicht berücksichtigte. Ellinger hat mit Recht auf diese Möglichkeit hingewiesen. Auch der prozentische Gehalt des Harnes an Brom weist übrigens in den Versuchen von Wyß keine größere Gesetzmäßigkeit auf als die Gesamtbromausscheidung, wie das bei einer Nahrung, deren Kochsalzgehalt von Tag zu Tag schwankt, uns heute ohne weiteres verständlich ist. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, daß der von Wyß vermutete Einfluß der Harnmenge auf die Bromausscheidung nicht vorhanden sei. Dieser Einfluß ist vorhanden. Aber er gilt, wie wir gleich sehen werden, nicht allein für das Brom, sondern auch für das Chlor.

Aus der Tatsache, daß das Massenverhältnis von Chlor und Brom in der Nahrung sowohl die Größe ihrer Ausscheidung, als die Menge des im Organismus zurückbleibenden Broms bestimmt, darf nicht von vornherein geschlossen werden, daß die Niere sich gegenüber Bromionen und Chlorionen in genau derselben Weise verhält. Die Meinunngen der Autoren gehen in dieser Frage noch auseinander.

Frey[27]) hat eine große Reihe von Versuchen ausgeführt, in denen er die Ausscheidungsverhältnisse von Chlor und Brom unter verschiedenartigen Bedingungen, so bei verschiedenem Chlorbestand des Organismus und verschiedenen Diureseverhältnissen, verfolgte. Die meisten Bestimmungen von Frey wurden 18 bis 20 Stunden nach intravenöser Injektion von 50 ccm 9 proz. Bromnatriumlösung gemacht. Rechnet man die Zahlen einer Reihe von Versuchen (die Versuche an „salzarmen“ Tieren) von Frey nach Molen um, so ergeben sich folgende Werte:

| | Besondere Versuchsbedingungen | Anteil des Broms am Gesamthalogen | |
|---|---|---|---|
| | | im Blutserum | im Harne |
| I. | bei unbeeinflußter Diurese . . . . . . . | 30,7 | 27,9 |
| II. | bei unbeeinflußter Diurese . . . . . . . | —*) | 24,2 |
| II. | nach Zufuhr von Coffeïn . . . . . . . | 22,9 | 21,9 |
| III. | bei unbeeinflußter Diurese . . . . . . . | — | 29,2 |
| III. | nach Zufuhr von $NaNO_3$ . . . . . . . | 25,9 | 21,8 |
| IV. | bei unbeeinflußter Diurese . . . . . . . | — | 31,9 |
| IV. | nach Zufuhr von Traubenzuckerlösung . | 34,5 | 26,7 |
| V. | bei unbeeinflußter Diurese . . . . . . . | — | 22,1 |
| V. | nach Zufuhr von destill. $H_2O$ . . . . . | 22,5 | 27,0 |

Auf Grund dieser Befunde schließt Frey, daß der Anteil des Broms am Gesamthalogengehalt des Harnes sich im großen ganzen demjenigen des Blutserums nähert, wenn auch Abweichungen vorhanden sind, auf die wir noch zu sprechen kommen. Der Bromgehalt des Harnes spiegelt nach Frey denjenigen des Blutes wieder. Das kann jedoch nur dann eintreffen, wenn die Niere auf den Kochsalzgehalt des Blutserums in gleicher Weise reagiert wie auf den Bromgehalt. Die Niere, sagt Frey, „kann, sozusagen, Bromnatrium und Kochsalz nicht unterscheiden, sie eliminiert die beiden Halogene unterschiedslos in demselben Verhältnis, wie sie das Blutserum enthält.“ Frey illustriert seine Befunde durch folgendes Beispiel. Wenn etwa so viel Brom aufgenommen wird, als dem zehnten Teil des Chlorbestandes im Blutserum entspricht, so ist nach vollendeter Resorption der Halogengehalt zunächs vermehrt. Er beträgt jetzt, in relativen Werten ausgedrückt, 100 Cl + 10 Br. Der Gesamthalogengehalt bleibt jedoch nur kurze Zeit erhöht. Es setzt eine Ausscheidung von Chlor und Brom ein, die zur Wiederherstellung des früheren Halogenbestandes führen. Dabei werden Chlor und Brom in demselben Verhältnis ausgeschieden, in welchem sie im Blutserum enthalten sind. Im Blutserum sind sie im Verhältnis von 10 Cl : 1 Br enthalten, und die 10 Teile Halogen, die mit dem Harne ausgeschieden werden, werden sich auf 9,1 Cl und 0,91 Br verteilen. Wird neben dem Brom auch Chlor zugeführt, wie das ja der Praxis stets entspricht, so verändert sich der Halogenbestand des Blutserums etwa so: 100 Cl + 10 Cl + 10 Br oder 110 Cl + 10 Br. In den zur Ausscheidung gelangenden 20 Teilen Halogen werden Cl und Br in einem Verhältnis von 11 Cl : 1 Br stehen. Es werden also ausgeschieden werden 18,33 Cl und 1,66 Br. Es findet auf diese Weise, ohne daß die Niere sich gegenüber den beiden Halogenen verschieden verhält, eine Verdrängung von Chlor durch Brom aus dem Blute statt.

Bönniger[18]) glaubt im Einklang mit Frey nachgewiesen zu haben, daß das Verhältnis zwischen Chlor und Brom nicht nur im Harne, sondern auch im Magensaft, im Pleuraexsudat, in der Anasarkaflüssigkeit und im Schweiß dem Verhältnis von Chlor und Brom im Blut-

*) Der Salzgehalt des Serums wurde nach dem Verbluten des Tieres bestimmt. Darum fehlen die Zahlen für den Salzgehalt des Blutes vor Injektion des Diureticums.

serum ungefähr gleicht. Es kommt nach Bönniger im Organismus überall ein Ausgleich im Halogengehalt zustande, der allein den Gesetzen der Diffusion folgt.

Wyß und Bernoulli haben in dieser Frage einen anderen Standpunkt vertreten. Wyß[71]), der dieser Frage am Menschen nachgegangen ist, hat gefunden, daß in der Regel das gegenseitige Verhältnis zwischen Chlor und Brom im Harne nicht dasselbe ist, wie im Blut. Das Verhältnis von Chlor zu Brom ist nach Wyß im Harne größer als im Blut. Daraus ist nach Wyß zu schließen, daß die Niere sich gegenüber Bromnatrium bzw. Bromionen anders verhält als gegenüber Chlornatrium bzw. Chlorionen. Bernoulli[8]) hat das molekulare Verhältnis zwischen Chlor und Brom oder den „relativen Bromgehalt", wie er sich zweckmäßigerweise ausdrückt, im Blute und im Harne bei Kaninchen untersucht. Im Einklang mit Wyß fand er den relativen Bromgehalt im Harne stets geringer als im Blute, wenn auch die Differenzen im relativen Bromgehalt von Blut und Harn nicht sehr groß waren. In keinem einzigen von 15 Versuchen erreichte der relative Bromgehalt des Harnes denjenigen des Blutes. Im Mittel von 15 Versuchen ergaben sich folgende Werte (nach den Zahlen von Bernoulli berechnet):

| | Relativer Bromgehalt (100 Halogen = x Cl + y Br) |
|---|---|
| Blut . . | 44,5 |
| Harn . . | 42,6 |

Bei einer stärkeren Diurese, die mit Diuretin oder mit intravenösen Gaben von Natriumsulfat erzielt wurde, war der relative Bromgehalt im Harn beträchtlich niedriger als im Blut. Im Durchschnitt von 4 Versuchen war bei stärkerer Diurese der relative Bromgehalt

im Blut 41,55
im Harn 36,33.

Es wird nach Bernoulli bei stärkerer Diurese relativ mehr Chlor aus dem Organismus ausgeschwemmt als Brom.

Bernoulli[9]) hat auch am Menschen gezeigt, daß der relative Bromgehalt des Harnes geringer ist als derjenige des Blutes.

Stellt man nun die Zahlen von Frey denjenigen von Bernoulli gegenüber, so sieht man, daß auch in den Versuchen von Frey der Bromgehalt des Harnes relativ zum Gesamthalogen geringer war als im Blut. Besonders ist das der Fall in den Diureseversuchen (Tabelle auf S. 454). Beinahe alle hier zitierten Versuche von Frey weisen diese Beziehung auf. Auch in den Versuchen von Bönniger waren manche Abweichungen vorhanden.

Das alles spricht zwar im Sinne der Auffassung von Wyß, daß die Niere sich gegenüber Bromionen anders verhält als gegenüber Chlorionen. Aber auf der anderen Seite sind die Differenzen, die in den Versuchen von Frey, Bönniger und Bernoulli zwischen dem Bromgehalt des Blutes und demjenigen des Harnes vorhanden

waren, so gering, daß es nicht möglich erscheint, die Frage schon jetzt im Sinne von Wyß zu entscheiden. Es ist wahrscheinlich, daß hier sehr komplizierte Verhältnisse im Chlor- und Bromumsatz vorliegen, die wir einstweilen noch nicht überblicken können. Auch die Befunde von Hösslin[38]) über den Einfluß des Wassers auf die Kochsalzausscheidung weisen darauf hin, daß diese Beziehungen einstweilen noch nicht ganz geklärt sind. Die hier angeschnittenen Fragen sind jedoch weniger von praktischem als von theoretischem Interesse. Denn das Verhältnis von Chlor und Brom im Harne weicht auch nach Bernoulli, wie erwähnt, nicht sehr von demjenigen im Blute ab.

### D. Die Substitution des Chlors durch Brom.

Im Abschnitt B dieses Kapitels haben wir den Einfluß kennen gelernt, den das Kochsalz auf die Bromausscheidung ausübt. Es fragt sich nunmehr, wie die Zufuhr von Brom auf den Chlorumsatz wirkt. Laudenheimer hat gezeigt, daß die Einfuhr von Brom mit einer vermehrten Ausscheidung von Chlor einhergeht. Ein von Laudenheimer[40]) untersuchter Kranker, der im Verlaufe von 7 Tagen 70 g Bromnatrium bekam und davon 36 g zurückbehielt, schied in derselben Zeit 93 g Kochsalz mit dem Harne aus, obgleich er insgesamt bloß 67 g mit der Nahrung aufgenommen hatte. Er hatte also 26 g von dem Kochsalzbestand seines Körpers eingebüßt — entsprechend einer Retention von 36 g Bromnatrium. Mit der Speicherung von Brom geht also ein Verlust von Kochsalz einher. Mit anderen Worten: es findet eine Substitution von Chlor durch Brom im Organismus statt.

Die Substitution von Chlor durch Brom im Organismus ist zuerst*) von Nencki und Schoumow-Simanowski beobachtet worden. Wir haben oben sub A schon erwähnt, daß der Magensaft eines Hundes, der einige Zeit Brom bekam, noch mehrere Wochen lang Brom enthielt. Berücksichtigt man nun den Bromgehalt im Magensaft quantitativ, so überzeugt man sich, daß eine ganz bestimmte Beziehung zwischen dem Bromwasserstoffgehalt und dem Salzsäuregehalt des Magensaftes herrscht: der Magensaft reichert sich nicht nur an Brom an, sondern er verarmt gleichzeitig an Chlor. Mit anderen Worten: durch den im Magensaft erscheinenden Bromwasserstoff wird Salzsäure aus dem Magensaft verdrängt. Aus der Tabelle (S. 457), die ich nach den Zahlen von Nencki zum Teil umgerechnet habe, ersehen wir, daß in der Bromperiode eine zunehmende Menge von Brom im Magensaft erscheint, daß aber dementsprechend die im Magensaft erscheinende Chlormenge abnimmt, bis schließlich (am 7. II.) bis 40 Proz. der Gesamtacidität des Magensaftes durch Bromwasserstoff geliefert werden. Hört die Bromzufuhr auf, so enthält der Magensaft wieder eine größere Menge

*) Jedoch hat Bill in Amerika schon im Jahre 1868 [zit. nach Markwalder[45])], die klinischen Wirkungen des Bromalkali auf einen Ersatz von Chlor durch Brom zurückgeführt. Bill empfahl sogar schon Kochsalz zur Bekämpfung von Zufällen im Verlaufe der Brombehandlung.

**HBr und HCl im Magensaft nach Aufnahme von Bromnatrium und Kochsalz.**

| Datum | Gehalt des Magensaftes an | | Gehalt des Magensaftes an | | Gesamtacidität in Molen | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | HBr Proz. | HCl Proz. | HBr Mole | HCl Mole | | |
| 19. I.—21. I. | — | 0,527 | — | 0,144 | 0,144 | |
| 24. I. | 0,068 | 0,507 | 0,008 | 0,139 | 0,147 | Am 22. Jan. erhält der Hund 2g Bromnatrium, ebenso an den folgenden Tagen in aufsteigender Dosis bis zum 6. Februar, wo der Hund zum letzten Male 4 g NaBr bekommt. Im ganzen erhielt der Hund 53 g NaBr, am 31. Januar bekam er kein NaBr. |
| 26. | 0,144 | 0,499 | 0,018 | 0,137 | 0,153 | |
| 28. | 0,196 | 0,573 | 0,024 | 0,157 | 0,181 | |
| 31. | 0,295 | 0,434 | 0,036 | 0,119 | 0,155 | |
| 2. II. | 0,249 | 0,385 | 0,031 | 0,106 | 0,137 | |
| 4. | 0,402 | 0,364 | 0,050 | 0,100 | 0,150 | |
| 7. | 0,487 | 0,324 | 0,060 | 0,088 | 0,148 | |
| 14. | 0,268 | 0,499 | 0,033 | 0,137 | 0,170 | |
| 16. | 0,237 | 0,457 | 0,029 | 0,125 | 0,154 | |
| 19. | 0,193 | 0,536 | 0,024 | 0,147 | 0,171 | |
| 24. | 0,144 | 0,549 | 0,018 | 0,151 | 0,169 | Vom 24. Februar bis zum 20. März erhält der Hund 3 g Kochsalz täglich. |
| 26. | 0,114 | 0,503 | 0,014 | 0,138 | 0,152 | |
| 3. III. | 0,074 | 0,499 | 0,009 | 0,137 | 0,146 | |
| 5. | 0,074 | 0,476 | 0,009 | 0,131 | 0,140 | |
| 7. | 0,048 | 0,566 | 0,006 | 0,155 | 0,161 | |
| 10. | 0,048 | 0,524 | 0,006 | 0,141 | 0,147 | |
| 14. | 0,023 | 0,587 | 0,003 | 0,161 | 0,164 | |
| 18. | 0,026 | 0,524 | 0,0032 | 0,141 | 0,144 | |
| 22. | 0,02 | 0,608 | 0,0025 | 0,167 | 0,170 | |
| 29. | 0,015 | 0,642 | 0,0018 | 0,176 | 0,178 | |
| 2. IV. | 0,019 | 0,617 | 0,0023 | 0,170 | 0,172 | |
| 5. | Spuren | 0,599 | Spuren | 0,165 | 0,165 | |
| 8. | 0,086 | 0,55 | 0,0106 | 0,151 | 0,162 | |
| 13. | 0,002 | 0,64 | 0,0025 | 0,176 | 0,179 | |
| 16. | 0,055 | 0,56 | 0,007 | 0,154 | 0,161 | |
| 20. | 0 | 0,66 | 0 | 0,180 | 0,180 | |
| 25. | 0 | 0,62 | 0 | 0,170 | 0,170 | |
| 29. | 0,018 | 0,58 | 0,0022 | 0,159 | 0,161 | |
| 3. V. | 0 | 0,61 | 0 | 0,168 | 0,168 | |
| 5. | 0 | 0,62 | 0 | 0,170 | 0,170 | |

Salzsäure und eine geringere Menge Bromwasserstoff, namentlich nachdem Kochsalz zur Nahrung gegeben wird. Nimmt man das Mittel aus den einzelnen Perioden des Versuches, so ergeben sich folgende Zahlen:

| | HBr-Gehalt Mole | HCl-Gehalt Mole | Gesamtacidität Mole |
|---|---|---|---|
| 1. Vorperiode (19.—21. I.) | 0 | 0,144 | 0,144 |
| 2. Bromperiode*) (24. I.—19. II.) | 0,031 | 0,116 | 0,157 |
| 3. Kochsalzperiode (24. II.—18. III.) | 0,0085 | 0,1445 | 0,153 |
| 4. Nachperiode (22. III.—5. V.) | 0,0024 | 0,1676 | 0,170 |

Ein Vergleich der Zahlen läßt es als unwahrscheinlich erscheinen, daß die Gesamtacidität durch das Erscheinen einer größeren Menge von Brom im Magensaft ansteigt. Die Gesamtacidität ist in der 2. und 3. Periode ungefähr gleich, obgleich in der 2. Periode der Magensaft etwa viermal so viel Brom enthält als in der 3. Periode. Wenn auch die großen Schwankungen der Gesamtacidität (vgl. den Unterschied

*) Einschließlich der Nachperiode vom 7. II.—19. II.

zwischen der Vorperiode und Nachperiode!) große Vorsicht gegenüber diesen Zahlen gebieten, so machen sie es doch wahrscheinlich, daß im Magensaft je ein Molekül Salzsäure durch je ein Molekül Bromwasserstoff vertreten wird, wenn Brom im Organismus gespeichert wird. Der relative Bromgehalt des Magensaftes wird um so größer, je länger die Bromzufuhr dauert (obere Tabelle S. 457), d. h. je mehr Brom im Organismus gespeichert ist, und der relative Bromgehalt des Magensaftes wird um so geringer, je weiter wir uns von der letzten Bromgabe entfernen, d. h. je mehr Brom wieder aus dem Organismus mit dem Harne ausgeschieden ist. In diesem Versuch von Nencki und Schoumow-Simanowsky sind schon die Grundlagen unserer ganzen modernen Erkenntnis über die Beziehungen zwischen Brom und Chlor im Organismus enthalten.

Eine Verdrängung des Chlors im Magensaft durch Brom ist später auch von Bönniger[13]) und von Batke[7]) beobachtet worden.

Eine Reihe von Autoren hat den relativen Bromgehalt des Blutes nach Aufnahme von Brom untersucht. So Fessel, Büchner und Fell, Nencki und Schoumow-Simanowski, Wyß, Ellinger und Kotake, Laudenheimer, Bönniger, Frey und Bernoulli. Alle Autoren haben in übereinstimmender Weise gefunden, daß im Blut ein sehr beträchtlicher Teil des Chlors durch Brom substituiert werden kann. Nach Versuchen von Wyß[68,69]) an Kaninchen und Hunden kann bei der akuten Bromvergiftung im Blute $^1/_3$ des Chlors durch Brom verdrängt werden. Nach der intravenösen Injektion von größeren Bromdosen fand Wyß den Chlorgehalt des Blutes schon nach ungefähr 5 Stunden um etwa 31 bis 34 Proz. gegenüber der Norm vermindert. Bei der chronischen Bromvergiftung (4 bis 6 Tage lang je 2 g Bromnatrium pro Tag) fand Wyß sogar $^2/_3$ des Chlors im Blute durch Brom substituiert. Ellinger und Kotake fanden in ihren Versuchen an Kaninchen, die wir schon auf Seite 450 besprochen haben, einen relativen Bromgehalt von etwa 20 Proz. In anderen Versuchen von Ellinger und Kotake[24]) konnte der Chlorgehalt des Blutes, in Übereinstimmung mit den Befunden von Wyß, ebenfalls bis auf beinahe 0,1 Proz. herabgesetzt werden. Bei einer so weitgehenden Substituierung des Chlors durch Brom im Blute gehen die Tiere zugrunde. In Versuchen von Bernoulli[8]) an Kaninchen betrug der relative Bromgehalt im Blute bis etwa 60 Proz. Über den Anteil des Chlors, der bei der therapeutischen Verwendung von Bromverbindungen beim Menschen substiuiert werden kann, liegen Beobachtungen von Hoppe[32]) vor. Er fand, daß bei Bromdosen, mit denen therapeutische Erfolge bei Epileptikern erzielt werden, $^1/_4$ bis $^1/_3$ des Chlors im Blute durch Brom substituiert ist. Dieselben Werte fand Bernoulli[9]) bei Patienten der Schweizerischen Anstalt für Epileptische, die seit Monaten und Jahren 4 bis 6 g Bromnatrium täglich bekamen. Bei ihnen betrug der relative Bromgehalt des Blutes 10,3 bis 30,8.

Die Lehre von der molekularen Substitution des Chlors durch Brom bei Bromzufuhr hat zur Voraussetzung, daß der Gesamthalogen-

gehalt der Körperflüssigkeiten, in denen das Chlor durch Brom substituiert wird, unverändert gefunden wird. Wir haben oben bei der Besprechung der Versuche von Nencki schon auf die Bedeutung dieser Frage hingewiesen. Der stets schwankende Gehalt des Magensaftes an Salzsäure erschwert jedoch die Entscheidung der Frage, ob der Gesamtgehalt an Halogen bei der Verdrängung von Chlor durch Brom unverändert bleibt. Bönniger ist dieser Frage nachgegangen, indem er das Halogenverhältnis im Blutserum untersuchte[12]). Bei zwei Hunden, die mehrere Tage 5 bis 10 g NaBr pro Tag erhielten, fand Bönniger folgende Werte:

Kochsalzgehalt des normalen Blutserums: 0,6 Proz. bis 0,64 Proz. gleich 0,108 bis 0,110 Mol NaCl.

| | Gesamthalogen Mole | NaBr Mole | NaCl Mole |
|---|---|---|---|
| Hund I . . . . . . | **0,111** | 0,032 | 0,08 |
| Hund II . . . . . . | **0,108** | 0,046 | 0,062 |

Es geht aus diesen Zahlen hervor, daß der Gesamtgehalt des Blut. serums an Halogen durch den Eintritt des Broms nicht verändert wird- Die Abweichung im Gehalt an Gesamt-Halogen liegt innerhalb der Grenzen normaler Schwankungen des Kochsalzgehaltes. Es kann kaum noch einem Zweifel unterliegen, daß die Verdrängung des Chlors durch Brom eine aequi molekulare Substitution darstellt.

Von großem Interesse sind natürlich auch die zeitlichen Verhältnisse der Substitution. Es ist von vornherein anzunehmen, daß gleich nach der Einfuhr des Broms in den Organismus der Gesamthalogengehalt des Blutes erhöht sein wird, daß jedoch bald ein Ausgleich eintreten wird. Als Beispiel diene folgender Versuch von Frey. Einem Kaninchen wurden 50 ccm einer 9 proz. Bromnatriumlösung eingespritzt. Der Gehalt des Blutes in Molen betrug[27]) (S. 43. Die Zahlen von Frey habe ich nach Molen umgerechnet):

| | NaBr Mole | NaCl Mole | Gesamthalogen Mole |
|---|---|---|---|
| 15 Minuten nach der Injektion . . | 0,04 | 0,087 | 0,127 |
| 1 Stunde später . . . . . . . . | 0,04 | 0,070 | 0,110 |

Der Gesamthalogengehalt ist also kurz nach der Injektion von Brom erhöht. Es findet aber sehr schnell ein Ausgleich statt. Dieser Ausgleich oder diese Senkung des Gesamthalogen-Gehaltes im Blute kommt zustande namentlich auf Kosten des Chlorgehaltes, wie es den im Abschnitt C (S. 454) erörterten Tatsachen entspricht.

Der relative Bromgehalt des Blutes ist natürlich von dem gegenseitigen Verhältnis des Broms und Chlors in der Nahrung abhängig. Wissen wir ja, daß man einen großen Teil des im Organismus gespeicherten Broms durch eine Kochsalzzulage zur Nahrung aus dem Organismus ausschwemmen kann. Besonders demonstrativ ist hier der schon oben erwähnte Versuch von Ellinger und Kotake (S. 452). Am

8. Versuchstag waren bei zwei Kaninchen, die 0,2 g Bromnatrium pro Tag und Kilogramm Körpergewicht erhielten, 24 Proz. vom gesamten Halogen des Blutes durch Brom ersetzt. Nachdem dem einen Tier 4 Tage lang eine Kochsalzzulage von 2 g gro Tag gegeben wurde, sank der Anteil des Broms am Gesamthalogen in 4 Tagen auf 9,2 Proz., während er beim anderen Tier unverändert blieb.

Natürlich wird auch eine vermehrte Diurese zu einer Herabsetzung des Bromgehaltes des Blutes führen. Nach den Befunden von Bernoulli müßte dabei aber nur die absolute Brommenge im Blute abnehmen, nicht der relative Bromgehalt desselben, da bei stärkerer Diurese nach Bernoulli der Harn weniger Brom im Verhältnis zum Chlor enthält. Die Verhältnisse liegen hier augenscheinlich recht kompliziert.

### E. Die Verteilung des Broms im Organismus.

Wenn Chlor durch Brom substituiert werden kann, wie das Eintreten des Broms für Chlor im Magensaft und im Blut uns zeigt, so wäre zu erwarten, daß auch in den einzelnen Organen Chlor durch Brom ersetzt wird, wenn im Blute Bromionen kreisen. Bei Bromfütterung müßten sich in den einzelnen Organen um so mehr Brom finden, je mehr Chlor normalerweise in diesen Organen vorhanden ist. Untersuchungen in dieser Richtung haben Nencki und Schoumow-Simanowsky ausgeführt. Die Autoren verglichen den Bromgehalt der einzelnen Organe von Tieren, die mit Brom gefüttert wurden, und sie fanden, daß diejenigen Organe, die normalerweise den größten Chlorgehalt aufweisen (vgl. die Tabellen auf S. 430 u. 431), wie Blut, Niere, Lungen, Haut, nach Bromfütterung am meisten Brom enthalten, während das Gehirn und das Rückenmark, die Leber und Muskeln, die chlorärmer sind, auch weniger Brom speichern. Der Befund von Nencki und Schoumow-Simanowsky ist von Ellinger und Kotake[24]) bestätigt worden.

Auch Fessel, Büchner und Fell sind der Frage nachgegangen, in welchen Organen das im Körper zurückbehaltene Brom gespeichert wird. Ihr Befund, soweit ihre Angaben eindeutig sind, läßt sich kurz dahin zusammenfassen, daß das gespeicherte Brom sich namentlich im Blutserum findet, in welchem es einen beträchtlichen Teil des Chlors substituieren kann. Milz und Leber enthalten nur Spuren von Brom, in der Galle ist überhaupt kein Brom nachzuweisen. Sehr gering ist auch der Gehalt des Gehirns an Bromnatium. Es besteht keine besondere Affinität des Gehirns für Brom. Etwas mehr Bromnatrium enthielt die Niere. Berücksichtigen wir, daß die Entblutung der verarbeiteten Organe, wie die Autoren hervorheben, nur unvollständig sein konnte, so läßt sich sagen, daß sich allein im Blut Brom in beträchtlicheren Mengen nachweisen läßt. Der Befund entspricht im großen ganzen demjenigen von Nencki und Schoumow-Simanowski. Der Bromgehalt der Organe war in den Versuchen der letzteren allerdings größer als bei Fessel, Büchner und Fell. Das ist zum Teil wohl

darauf zurückzuführen, daß die Versuchstiere von Nencki und Schoumow-Simanowski viel mehr Brom bekommen hatten als die Versuchstiere von Fessel und seinen Mitarbeitern. Aus den Angaben von Nencki läßt sich aber auch ersehen, daß die Entblutung bei seinen Versuchstieren in einer weniger vollkommenen Weise vorgenommen wurde als in den Versuchen von Fessel, Büchner und Fell. Die Tatsache, daß die Organe in den Versuchen von Nencki, wo die Entblutung unvollkommener war, viel mehr Brom enthielten als in den Versuchen von Fessel, wo die Organe vor der Verarbeitung mit einer 0,7 proz. Kaliumnitratlösung durchspült wurden, macht es wahrscheinlich, daß jedenfalls ein Teil des Broms, das man in den Organen findet, auf die nie ganz zu entfernenden Blutreste zurückzuführen ist.

Die Frage nach der Verteilung des Broms im Organismus hat später Wyß[68, 69]) wieder aufgenommen und unsere Kenntnisse namentlich über die Beziehungen des Broms zum Gehirn vertieft. Wyß hat in Übereinstimmung mit den früheren Autoren gefunden, daß nur das Blut beträchtliche Mengen von Brom enthält. Das Brom, das man im Gehirne findet, wenn Brom im Organismus kreist, könnte im Blut und in der Gewebsflüssigkeit, in dem Lösungswasser der Zellen oder schließlich in organischer Bindung in den Zellen vorhanden sein. Wyß fand jedoch den Bromgehalt im Gehirn bei bromisierten Kaninchen noch geringer als dem Wassergehalt des Gehirnes entsprochen hätte. Er nahm darum an, daß eine Bindung von Brom an die organischen Substanzen der Ganglienzellen nicht stattfinde. Zu demselben Schluß ist auch Bernoulli[8]) gekommen. Er brachte eine gewogene Menge frischen Hirnbreis in eine Bromnatrium-Lösung von zehnfachem Gewicht, hielt den Brei unter öfterem Umschütteln auf dem Wasserbad bei 37° und zentrifugierte dann. Die überstehende Flüssigkeit wurde abdekantiert und dann der Hirnbrei und die Flüssigkeit auf ihren Bromgehalt untersucht. Das Resultat zweier solcher Versuche ist in der folgenden Tabelle veranschaulicht:

| | Chlorgehalt | Bromgehalt |
|---|---|---|
| Vor dem Versuch: | | |
| Flüssigkeit | 0 | 2,400 Proz. |
| Gehirn | 0,143 Proz. | 0 |
| Nach dem Versuch: | | |
| Flüssigkeit | Spuren | 2,250 Proz. |
| Gehirn I | 0,073 Proz. | 1,442 „ |
| „ II | 0,075 „ | 1,446 „ |

Wir sehen zunächst, daß beinahe 50 Proz. des Chlors aus dem Gehirne in die Flüssigkeit herausdiffundiert sind, in der sich jedoch prozentisch nur Spuren von Chlor finden, da die Flüssigkeit das Zehnfache der in den Versuch genommenen Menge Hirnbrei betrug. Ein Teil des Chlors im Hirnbrei ist durch einen Überschuß von Brom substituiert worden: der Hirnbrei enthält nun 1,44 Proz. Brom. Die Flüssigkeit hat einen entsprechenden Teil ihres Bromgehaltes eingebüßt.

Fragen wir uns nun, ob ein Teil des in den Hirnbrei eingetretenen Broms organisch gebunden wurde. Eine einfache Berechnung zeigt, daß das nicht der Fall sein kann. Den Wassergehalt des Hirnbreies nach dem Zentrifugieren fand Bernoulli zu 74,8 Proz. Es hätte also das Wasser von 100 g Hirnbrei — bei einem Bromgehalt von 2,25 Proz. wie in der Flüssigkeit — 1,68 g Brom aufnehmen können. Wie die Tabelle uns zeigt, waren aber in 100 g Hirnbrei nur 1,44 g Brom enthalten. Der Hirnbrei hatte also weniger Brom aufgenommen, als seinem Gehalt an Wasser entsprochen hätte. Bernoulli schließt daraus, daß eine organische Bindung von Brom nicht stattgefunden haben kann.

Bernoulli hat auch gezeigt, daß das Brom mit außerordentlicher Schnelligkeit vom Blute an die Organe abgegeben wird. Bereits eine Stunde nach der intravenösen Injektion von Brom findet man im Gehirn fast ebensoviel Brom wie nach 2 oder 4 Tagen.

Auf Grund dieser Versuche muß angenommen werden, daß das im Körper gespeicherte Brom sich zum größten Teil in den Körperflüssigkeiten oder im Lösungswasser der Zellen in Lösung befindet und in Form von Bromionen zur Wirkung gelangt.

Nach den Berechnungen von Wyß[71]) ist jedoch beim Menschen die im Blut enthaltene Brommenge geringer als die Gesamtmenge des im Körper gespeicherten Broms. Daraus wäre zu schließen, daß irgendwo im Körper noch ein anderes Bromdepot vorhanden sein müsse. Markwalder hat später in langdauernden Stoffwechselversuchen festgestellt, daß im Körper eines etwa 85 kg schweren Menschen bis 75 g Brom gespeichert werden können[45]), S. 177. Rechnen wir mit 0,6 Proz. Kochsalz im Blute, so sind in 6 l Blut 36 g NaCl oder 21,6 g Cl enthalten. Dieser Chlormenge sind 48,7 g Brom äquimolekular. Von den 75 g Brom müßte also ein großer Teil in der Gewebsflüssigkeit enthalten sein. Wyß glaubt, daß auch die Haut ein Bromdepot darstelle. Diese Auffassung würde dem Befund von Padtberg entsprechen, daß auch ein sehr großer Teil des im Überschuß aufgenommenen Chlors in der Haut enthalten ist (vgl. S. 433). In welcher Form das Brom in der Haut gespeichert wird, hat Wyß nicht entscheiden können. Es ist nicht ausgeschlossen, daß der Bromgehalt in der Haut allmählich mehr und mehr ansteigt, so daß bei Patienten, die zu Hautaffektionen besonders veranlagt sind, schließlich die verschiedenen Formen der Bromhautaffektionen zustande kommen. Bei einem Bromexanthem mit Krustenbildung hat Bürgi[18,10]) relativ große Mengen Brom nachweisen können. Die klinischen Beobachtungen von Ulrich[62,63]) und Laudenheimer[40]) haben ergeben, daß die Hautaffektionen, die bei mit Brom behandelten Patienten vorkommen, in prompter Weise durch Kochsalz zum Verschwinden gebracht werden können.

Alle diese Befunde stehen im Einklang mit der Feststellung von Nencki und Schoumow-Simanowsky, daß die Haut entsprechend ihrem größeren Chlorgehalt größere Mengen Brom speichern kann als die anderen Organe. Wohl in ähnlicher Weise liegen die Verhältnisse

bei der Lunge, die nach Nencki und Schoumow-Simanowsky, ihrem hohen Chlorgehalt entsprechend, ebenfalls viel Brom speichert. Auch die Lunge neigt bei bromisierten Patienten zu Reizzuständen, was durch die Häufigkeit der Pneumonie bei Epileptikern dokumentiert wird. Bernoulli[8]) hat darauf hingewiesen, daß auch bei experimenteller Bromvergiftung die Pneumonie außerordentlich häufig vorkommt.

### F. Zur Frage der Substitution des Chlors durch andere Halogene.

Alles in allem kann es heute als eine sichere Tatsache gelten, daß das Chlor des Blutes und der Gewebsflüssigkeit der Organe bis zu einem gewissen Ausmaß durch Brom substituiert wird, wenn Bromsalze in den Organismus eingeführt werden. Es handelt sich um eine äquimolekulare Vertretung, d. h. für ein Molekühl Kochsalz tritt ein Molekül Bromnatium bzw. für ein Chlorion tritt ein Bromion ein.

Es fragt sich nun, ob die aufgedeckten Beziehungen zwischen Chlor und Brom der Ausdruck einer ganz allgemeinen Beziehung zwischen den Halogenen im Organismus sind, in dem Sinne, daß stets ein Halogen durch das andere vertreten werden kann. Külz[38]) hat als erster gezeigt, daß im Magensaft von Hunden Jodwasserstoff vorkommt, wenn ihnen mehrere Tage lang Jodkalium per os verabfolgt wird. Später haben sich Nencki und Schoumow-Simanowsky mit dieser Frage beschäftigt. Im Magensaft eines Hundes, der beträchtliche Mengen von Jodnatrium bekam, konnten die Autoren Jodwasserstoff nachweisen.

HJ und HCl im Magensaft nach Zufuhr von Jodnatrium.

| Datum | JH-Proz. im Magensaft | ClH-Proz. im Magensaft | Gehalt des Magensaftes an HJ Mole | Gehalt des Magensaftes an HCl Mole | Gehalt an HCl im Durchschnitt d. einzelnen Perioden | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 27. IV. | — | 0,62 | — | 0,170 | 0,171.5 | |
| 3. V. | — | 0,63 | — | 0,173 | | |
| 4. | — | — | — | — | 0,170.0 | Am 4. und 5. Mai erhält der Hund je 2 g JNa; am 6. und 7. je 4 g; am 8. und 9. je 5 g; am 10. 6 g; am 11. nichts; am 12., 13. und 14. je 7 g; am 15., 16. und 17. je 8 g; von da ab kein JNa mehr. Im ganzen erhielt d. Hund 78 g JNa. |
| 5. | 0,021 | 0,62 | 0,001.6 | 0,170 | | |
| 10. | 0,028 | 0,60 | 0,002.2 | 0,165 | | |
| 12. | 0,03 | 0,63 | 0,002.3 | 0,173 | | |
| 14. | 0,03 | 0,62 | 0,002.3 | 0,170 | | |
| 16. | 0,028 | 0,601 | 0,002.2 | 0,166 | | |
| 18. | 0,03 | 0,62 | 0,002.3 | 0,170 | | |
| 21. | 0,009 | 0,64 | 0,000.7 | 0,176 | | |
| 23. | 0 | 0,60 | 0 | 0,165 | 0,169.7 | |
| 25. | 0 | 0,64 | 0 | 0,176 | | |
| 27. | 0 | 0,61 | 0 | 0,167 | | |

Während aber bei Bromzufuhr bis 40 Proz. der Gesamtacidität des Magensaftes aus Bromwasserstoff stammen können, geht im Jodversuch der Gehalt an Jodwasserstoff niemals über 1,5 Proz. von der Gesamtacidität hinaus. Die Mengen von Jodwasserstoff im Magensaft sind so gering, daß der Salzsäuregehalt des Magensaftes praktisch konstant

bleibt, wie die Durchschnittswerte der einzelnen Perioden zeigen. **Eine Substitution von Chlor durch Jod kann aus den Zahlen dieses Versuches nicht herausgelesen werden.** Das schließt jedoch nicht aus, daß eine solche Substitution stattfinden kann. Es ist möglich, daß bei einer größeren Zufuhr von Jodnatrium eine Substitution sich experimentell nachweisen ließe.

Das Jod wird sehr schnell aus dem Organismus ausgeschieden. Während der Magensaft nur geringe Spuren von Jod enthält, ist der Jodgehalt des Harnes sehr groß. Er kann das 20fache von dem Bromgehalt des Harnes betragen. Wenige Tage, nachdem mit der Zufuhr von Jodnatrium aufgehört wurde, war alles Jod aus dem Organismus wieder ausgeschieden: Magensaft und Harn waren von Jod frei. In einem Versuch von Wyß[69]) am Menschen wurden von den eingeführten 5 g NaJ schon in den ersten Tagen 53 Proz. wieder ausgeschieden. Auch Buchholtz[15]) hat vor kurzem in Versuchen am Tier und am Menschen gezeigt, wie schnell der größte Teil des Jods aus dem Organismus wieder ausgeschieden wird.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß Jodnatrium und Bromnatrium sich im Organismus insofern verschieden verhalten, als das verfütterte Jod in großen Mengen im Harne erscheint und bald aus dem Organismus wieder ausgeschieden ist, während das verfütterte Brom im Harne in geringeren Mengen erscheint, um erst nach Ablauf einiger Monate den Organismus ganz zu verlassen. Die Frage, ob das antagonistische Verhalten von Chlor und Brom der Ausdruck einer allgemeinen Beziehung zwischen den Halogenen im Organismus oder nur eine ganz spezielle Beziehung zwischen diesen zwei Halogenen ist, kann jedoch auf Grund der wenigen vorliegenden Versuche einstweilen noch nicht entschieden werden. Die Frage ist von großem theoretischen Interesse und sollte weiter verfolgt werden.

## III. Die funktionellen Wirkungen der Substitution des Chlors durch Brom.

Wir haben in den voraufgegangenen Abschnitten den Antagonismus von Brom und Chlor im Körper gekennzeichnet. Wird Bromnatrium in den Organismus eingeführt, so wird eine vermehrte Menge Kochsalz aus dem Organismus ausgeschieden, und ein Teil des im Blute enthaltenen Kochsalzes durch eine wahrscheinlich äquimolekulare Menge Bromnatrium ersetzt. Wird Kochsalz in einen bromisierten Organismus eingeführt, so steigt die Bromausscheidung sofort wieder an und eine wahrscheinlich äquimolekulare Menge Kochsalz tritt im Blut an die Stelle des ausgeschiedenen Broms. Das gespeicherte Brom wird im Organismus je nach dem Chlorgehalt der Organe und der Körperflüssigkeiten verteilt. In denjenigen Organen, die am meisten Chlor enthalten, findet sich am meisten Brom; in den Organen aber, die nur Spuren von Chlor enthalten, wie z. B. die Leber, finden sich nur Spuren von Brom. Der Halogengehalt der Organe, in denen

Brom gespeichert wird, ist augenscheinlich nicht vermehrt: das fehlende Chlor der Organe und Körperflüssigkeiten ist durch Brom substituiert.

Was wir als Antagonismus zwischen Brom und Chlor zusammenfassen, ist ein Tatsachenkomplex, der in übereinstimmender Weise von zahlreichen Autoren festgestellt worden ist.

Das Vorhandensein eines so ausgesprochenen Antagonismus zwischen Brom und Chlor besagt noch nicht, daß aus der Substitution irgendwelche funktionellen Wirkungen resultieren müßten. Es wäre denkbar, daß die Substitution des einen Halogens durch ein anderes in funktioneller Beziehung gleichgültig sei. So ist es für den Energiewechsel des Organismus belanglos, ob die Energieabgabe des Organismus durch eine Verbrennung von Fetten oder von Kohlehydraten bestritten wird. Die chemischen Reaktionen, aus denen das Freiwerden einer Kalorie resultiert, sind in beiden Fällen natürlich sehr verschieden. Aber in energetischer Beziehung gilt das Gesetz der Isodynamie: Fette und Kohlehydrate vertreten einander nach Maßgabe der in ihnen enthaltenen potentiellen Energie.

Es ist also von vornherein nicht ausgeschlossen, daß die beiden Halogene, die einander substituieren können, auch funktionell für einander eintreten.

Die lähmende Wirkung der Bromsalze ist allerdings so bekannt, daß die Möglichkeit einer funktionellen Vertretung des Chlors durch Brom durch die Beobachtung widerlegt erscheint. Jedoch hat die außerordentliche Vertiefung, die unsere Kenntnisse über die Wirkungen des Broms in den letzten Jahren erfahren haben, das Problem einer funktionellen Vertretung von Chlor durch Brom mit Recht auch experimentell aufwerfen lassen. Wir werden sehen, daß dieses Problem auch von praktischer Bedeutung ist.

Wir werden in diesem Kapitel zunächst den funktionellen Antagonismus von Brom und Chlor behandeln, dann die Wirkungen des einfachen Chlorhungers mit denjenigen der Substitution des Chlors durch Brom vergleichen, drittens die direkten Wirkungen des Broms und viertens die funktionelle Vertretung von Chlor durch Brom besprechen, um dann schließlich die Möglichkeit zu diskutieren, daß die Folgen der Bromisierung eine Summationswirkung von Chlormangel und direkter Bromwirkung darstellen.

### A. Der funktionelle Antagonismus zwischen Brom und Chlor.

Die ersten Versuche, mit denen ein funktioneller Antagonismus zwischen Brom und Chlor demonstriert wurde, hat Wyß[68, 69]) ausgeführt. Wyß gab einem 2 Kilo schweren Kaninchen 5 Tage lang Bromnatrium in Dosen, die von 1 zu 5 g anstiegen. Nach 4 bis 5 Tagen zeigen sich bei den Tieren die ersten Vergiftungserscheinungen: sie büßen an Lebhaftigkeit ein und werden träge. Will man sie zum Gehen veranlassen, so rutschen sie auf den Hinterbeinen aus und fallen auf die Seite. Die Bewegungen der Hinterbeine sind ungeschickt, unkoordiniert.

Bald werden auch die Bewegungen der Vorderbeine träge und unsicher, bis schließlich ungefähr am 6. Tage die Tiere völlig unfähig sind, sich zu bewegen. Ungefähr am 7. Tage zeigten die Tiere völlige Apathie und gingen zugrunde. Bromnatrium führt somit nach Wyß zu einer von hinten nach vorn fortschreitenden Lähmung, der ataktische Störungen vorausgehen.

Einem Kaninchen, das nach vorhergegangener Bromfütterung den charakteristischen Symptomenkomplex zeigte, injizierte Wyß 10 ccm einer 4proz. Kochsalzlösung intravenös. Schon am nächsten Morgen war das Tier vollkommen munter. Nach einer zweiten Kochsalzinjektion war das Tier völlig wiederhergestellt. Derselbe therapeutische Erfolg konnte erzielt werden, wenn einem mit Brom vergifteten Kaninchen eine Ammoniumchlorid-Lösung injiziert wurde. Dagegen waren Magnesiumsulfat, Natriumsulfat und Natriumnitrat völlig wirkungslos: die so behandelten Tiere gingen trotz Injektion zugrunde.

Die Versuche zeigen uns, daß es möglich ist, die Bromvergiftung durch Einfuhr von Chloriden zu heilen.

Eingehende experimentell-psychologische Untersuchungen über den funktionellen Antagonismus zwischen Brom und Chlor hat Marg. Meier[46]) in der Schweizerischen Anstalt für Epileptische ausgeführt. Mit Hilfe der Methoden der experimentellen Psychologie hat Meier die Beeinflussung der Auffassung, der Auslösung von Willensantrieben, der assoziativen Fähigkeiten, des Gedächtnisses und der Zustände erhöhter gemütlicher Reizbarkeit durch Brom untersucht. Sie ist dann der Frage nachgegangen, ob die psychischen Wirkungen des Broms durch große Kochsalzgaben wieder rückgängig gemacht werden können. Die Versuche von Meier haben ergeben, daß längere Zeit fortgesetzte Bromgaben die intellektuellen Leistungen im allgemeinen verlangsamen und verschlechtern, und daß diese psychischen Wirkungen des Broms durch größere Kochsalzgaben zum Verschwinden gebracht werden können. Die tägliche Bromdosis betrug in den Versuchen von Marg. Meier 5 und mehr g Bromnatrium. Die Kochsalzgaben betrugen bis 25 g. Marg. Meier findet durch ihre Untersuchungen die oben besprochenen Ergebnisse der Versuche von Wyß bestätigt.

Das Studium des funktionellen Antagonismus zwischen Brom und Chlor hat auch ein hervorragendes praktisches Interesse gewonnen, seitdem Laudenheimer[40]) gezeigt hat, daß man den „Bromismus“ mit Kochsalz erfolgreich behandeln kann. Zwei Versuche von Laudenheimer seien durch die folgende Tabelle (S. 467) illustriert.

Wie im letzten Stab der Tabelle (Bemerkungen) angegeben, lassen nach Zufuhr von Kochsalz die Erscheinungen des Bromismus sehr schnell nach. Auch die Bromakne geht zurück. Die Versuche von Laudenheimer zeigen uns, daß man die lähmende Wirkung des Broms durch Chlor unterdrücken kann.

Die Versuche von Laudenheimer gestatten auch die Frage zu diskutieren, worauf die antagonistische oder therapeutische Wirkung des Kochsalzes gegenüber Brom beruht. Man wird vor allem daran

(Der NaCl-Gehalt der Nahrung war während der Versuche konstant.)

| Tag | Aufnahme | | | Urin | Ausscheidung | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Flüssigkeit ccm | NaCl Zulage g | NaBr g | ccm | NaCl g | NaBr g | |
| I. 1. | 2000 | — | 7,0 | 1530 | 12,93 | 3,81 | sehr starke Bromakne |
| 2. | 3000 | — | 7,0 | 1750 | 11,34 | 3,16 | |
| 3. | 3000 | 20,0 | 7,0 | 1570 | ? | ? | |
| 4. | 3000 | 20,0 | 7,0 | 1620 | 24,27 | 8,12 | Akne blaßt ab |
| 5. | 3000 | 20,0 | 7,0 | 2020 | 31,96 | 10,46 | |
| 6. | 2500 | — | 7,0 | 1600 | 21,12 | 9,60 | |
| 7. | 3000 | — | 7,0 | 1930 | 14,86 | 7,22 | Akne fast verschwunden |
| II. 1. | 2800 | — | 6,0 | 1920 | 6,20 | 3,84 | Den ganzen Tag geschlafen |
| 2. | 1800 | 15,0 | 6,0 | 2140 | 17,40 | 7,49 | |
| 3. | 1800 | 5,0 | 6,0 | 1980 | 21,78 | 6,69 | Weniger schläfrig, benommen |
| 4. | 2300 | 5,0 | — | 2250 | 20,70 | 7,38 | Ganz munter |
| 5. | 2700 | 5,0 | — | 1870 | 19,64 | 4,14 | „ „ |

denken müssen, daß diese Wirkung auf eine Ausschwemmung von Brom und eine Retention von Kochsalz zurückzuführen sei, die bei vermehrter Zufuhr von Kochsalz stattfinden. Sieht man sich daraufhin die Zahlen von Laudenheimer an, so findet man, daß die Ausscheidung von Brom unter dem Einfluß von Kochsalz, wie zu erwarten, sehr ansteigt. Schon an dem Tage, an dem die Kochsalzzulage gegeben wurde, ist die Bromausscheidung größer als die Bromzufuhr. Die Verarmung des Organismus an Brom infolge dieser vermehrten Ausscheidung ist jedoch sehr gering. Bis zur beginnenden Besserung sind in beiden Versuchen 2 Tage vergangen, in denen im ersten Versuch etwa 2,25 g Bromnatrium (in der Annahme, daß am 3. Versuchstage [?] die Bromausscheidung eben so groß war wie am vierten) mehr ausgeschieden, als aufgenommen wurden. Im zweiten Versuch wurden bis zur beginnenden Besserung etwa 2,2 g Bromnatrium mehr ausgeschieden als aufgenommen. Nehmen wir an, daß im Blute des an Bromismus erkrankten Patienten von Laudenheimer 40 Proz. des Halogens durch Brom substituiert waren. Im Blut eines normalen Menschen sind etwa 0,6 Proz. Kochsalz enthalten. Wenn 40 Proz. des Kochsalzes äquimolekular durch Bromnatrium ersetzt sind, so enthält das Blut etwa 0,43 Proz. Bromnatrium. 5 l Blut würden dann 21,5 g Bromnatrium enthalten. Die Besserung trat also ein, nachdem evtl. nur etwa 10 Proz. des im Blut kreisenden Broms wieder ausgeschieden waren. Es erscheint auf den ersten Blick kaum zulässig, die eingetretene Besserung allein durch eine so geringe Veränderung des Brombestandes zu erklären. Infolge der vermehrten Zufuhr von Kochsalz verliert nun der bromisierte Organismus nicht nur Brom, sondern er wird auch wieder an Chlor angereichert. Vom Chlor, das im Überschuß zugeführt wird, wird ein Teil retiniert, indem die Ausscheidung von Kochsalz nicht sofort um die Größe der Kochsalzzulage ansteigt (4. Tag des ersten und 2. Tag des zweiten Versuches). Es wird viel mehr Chlor retiniert als

dem ausgeschiedenen Brom entspricht. Man könnte versucht sein, in dieser überschüssigen Chlorretention die Erklärung für die eintretende Besserung zu suchen. Aber in den folgenden Tagen wird das überschüssig retinierte Kochsalz wieder ausgeschieden. Nach alledem bleibt nur der Schluß, daß die Ausschwemmung von Brom und der Wiederersatz desselben durch Chlor, die bei vermehrter Zufuhr von Kochsalz stattfinden, das therapeutisch wirksame Moment darstellen, obwohl es sich vielleicht nur um geringe Salzmengen handelt.

Auch Ulrich[61, 62]) hat in zahlreichen therapeutischen Versuchen gezeigt, daß man den Bromismus mit Kochsalz erfolgreich bekämpfen kann. Ebenso wie Laudenheimer hat Ulrich ferner gefunden, daß man Kochsalz mit Erfolg auch gegen die Hautaffektionen anwenden kann, die bei längerem Bromgebrauch auftreten.

Den therapeutischen Wert von Kochsalzgaben bei Bromismus hat auch Schabelitz[58]) bestätigt. Schabelitz hat durch Brom und kochsalzarme Diät bei sich selbst Bromismus erzeugt. Er wies alle charakteristischen Erscheinungen desselben auf, wie Verlangsamung des Denkens und der willkürlichen Bewegungen, Interesselosigkeit, Sprach- und Schreibstörungen, Ataxie, Gleichgewichtsstörungen, vasomotorische Störungen, Sinnestäuschungen. Er hat die Störungen zum Teil auch durch das psychologische Experiment näher untersucht. Durch Kochsalzgaben konnten diese Erscheinungen restlos zum Verschwinden gebracht werden.

Von Interesse sind in unserem Zusammenhang auch einige Versuche, in denen Ulrich bei bromisierten Patienten durch Kochsalzzufuhr Anfälle provozierte. Mit Ausnahme eines einzigen diagnostischen Versuches wurden diese Versuche zu therapeutischen Zwecken unternommen. Ausführlicher hat Ulrich[61]) drei dieser Fälle beschrieben. Der eine Patient, der dauernd 5 g Bromnatrium pro Tag erhielt, hatte vor dem Versuch etwa 8 Wochen keine Anfälle, mit Ausnahme zweier Schwindel. Nach längeren anfallsfreien Perioden bekam der Patient stets Erregungszustände, die von religiösen Wahnideen, Selbstmordgedanken und Selbstmordversuchen begleitet waren, und die erst schwanden, nachdem er wieder Anfälle hatte. Während des Erregungszustandes erhielt nun der Patient 2 Tage je 30 g Kochsalz. Es traten zwei schwere Krampfanfälle auf. Nach den auf diese Weise provozierten Anfällen hörte der Erregungszustand auf. Der zweite Patient war $5^1/_2$ Wochen ohne Anfälle oder Schwindel und erhielt 4 Tage lang je 20 g Kochsalz. Er hatte darauf in 4 Tagen insgesamt 13 Anfälle. In dem zu diagnostischen Zwecken ausgeführten Versuch von Ulrich handelte es sich um einen 17 jährigen Patienten, bei dem vor zwei Jahren nach einem Unfall die ersten Anfälle aufgetreten waren. Da die Diagnose auf Epilepsie von den Chirurgen angezweifelt wurde, kam der Patient im Februar zur forensischen Begutachtung in die Schweizerische Anstalt für Epileptische. Der Patient wurde vom 1. März an mit 4 bis 5 g Bromnatrium pro Tag behandelt. Es trat eine Besserung ein: die Zahl der Anfälle war im Laufe der 6 Bromwochen viel geringer als im Februar. Nun wurde

vom 17. bis 29. April die Brombehandlung ausgesetzt. Der Patient bekam ganze Serien von Anfällen, noch mehr als vor der Brombehandlung. Am 1. Mai wurde aufs neue die Brombehandlung eingeleitet. Die Zahl der Anfälle verringerte sich wiederum. Vom 2. September an wurde der Patient mit kochsalzarmer Diät behandelt und die Anfälle hörten jetzt fast vollständig auf. Am 23., 24. und 25. September erhielt der Kranke je 20 g Kochsalz: nun kamen wieder einige Anfälle, wobei am 26. September der schwerste Anfall auftrat, der je bei dem Patienten beobachtet wurde. Es war ein tonisch-klonischer Anfall mit Hinstürzen und Kopfverletzung. Auch dem Patienten ist die Schwere des Anfalles so auffällig, daß er seitdem den Arzt mit den größten Vorwürfen verfolgt, daß er ihm „das dumme Salz" gegeben habe.

Alter und Thumm[4]) haben die Existenz eines funktionellen Antagonismus zwischen Brom und Chlor angezweifelt, da es ihnen nicht gelang, Anfälle bei Epileptikern durch Kochsalzzufuhr hervorzurufen. Eine Analyse der einzelnen Versuche von Alter und Thumm ergibt aber, daß ihre Versuche gar nicht gelingen konnten. Wenn es gelingen soll, durch Kochsalzzufuhr Anfälle bei einem Epileptiker hervorzurufen, so ist dabei Voraussetzung, daß der Patient infolge einer vorhergehenden Behandlung mit Brom längere Zeit anfallsfrei wurde, oder daß die Zahl seiner Anfälle infolge der Brombehandlung verringert wurde. Mit der Kochsalzzufuhr rufen wir Anfälle hervor, indem wir die toxische Wirkung des Bromnatriums, die sich im Aussetzen der Anfälle äußert, durch die Einfuhr von Kochsalz aufheben. In Fällen, wo kein Brom gegeben wurde oder wo die Bromisierung nicht so weit gediehen war, um die Anfälle zu unterdrücken, können darum auch durch die größten Kochsalzgaben Anfälle nicht provoziert werden. Das Kochsalz, das wir einem bromisierten Epileptiker verabfolgen, übt seine Wirkung nur aus, indem es zu einer Ausschwemmung von Brom führt und jenen Zustand wieder herstellt, in welchem sich der Patient vor der Brombehandlung befand. Die Epilepsie und ebenso der einzelne epileptische Anfall stehen pathogenetisch in keiner Beziehung zum Kochsalzstoffwechsel, und erst durch das Brom, das im Stoffwechsel des Organismus in antagonistischen Beziehungen zum Chlor steht, hat der Kochsalzstoffwechsel bei der Epilepsie ein hervorragendes Interesse für uns bekommen. In den Versuchen von Alter und Thumm handelt es sich nun aber vorwiegend um Patienten, die ohne Brom behandelt wurden. Es war also von vornherein ganz ausgeschlossen, daß bei diesen Patienten Anfälle durch Kochsalz sich provozieren ließen. Die wenigen Patienten von Alter und Thumm, die mit Brom behandelt wurden, hatten kurz vor dem Versuch zahlreiche Anfälle: infolge einer ungenügenden Bromzufuhr oder infolge einer nicht geregelten Kochsalzzufuhr war ihre Bromisierung noch nicht so weit gediehen, um die Anfälle unterdrücken zu können. In diesen Fällen war es darum von vornherein sehr unwahrscheinlich, daß durch die Ausschwemmung der in ihrem Körper deponierten Brommenge Anfälle provoziert werden würden. So stehen die

Versuche von Alter und Thumm in keiner Beziehung zur Frage über den Antagonismus zwischen Brom und Chlor.

Auch Januschke und Inaba[34]) haben über Versuche berichtet, deren Ergebnisse ihrer Meinung nach gegen einen funktionellen Antagonismus zwischen Brom und Chlor sprechen. Die Autoren injizierten Meerschweinchen von 200 bis 230 g Gewicht 8 ccm einer 10 proz. Lösung von Bromnatrium subkutan und erzielten dabei eine Bromnarkose, die mit dem Tode der Tiere endigte. Wurden gleichzeitig 8 ccm einer 4 proz. NaCl-Lösung injiziert, so wurde das Vergiftungsbild dadurch nicht verändert. Bei näherem Zusehen wird man finden, daß in diesen Versuchen die quantitativen Voraussetzungen für ihr Gelingen nicht erfüllt waren. Die gleichzeitig injizierten Bromnatrium- und Kochsalzlösungen waren nicht äquimolekular, und zwar sehr zugunsten der Bromnatriumlösung. Mit einer 4 proz. Kochsalzlösung ist eine Bromnatriumlösung von etwa 7 Proz. äquimolekular. Folglich waren 8 ccm einer 3 proz. Bromnatrium-Lösung in den Versuchen von Januschke und Inaba nicht durch Kochsalz ausbalanciert. Es kamen also mindestens 0,25 g Bromnatrium zur Wirkung. Da die Tiere 200 bis 230 g wogen, so entspricht das einer Bromnatriumdosis von etwa 1,25 g pro kg Körpergewicht. In Wirklichkeit war die disponible Brommenge in den Versuchen von Januschke und Inaba noch viel größer. Es entspricht den Gesetzen der Brom- und Chlorausscheidung, daß auch dann, wenn gleichzeitig äquimolekulare Mengen von Brom und Chlor gegeben werden, eine Substitution von Chlor durch Brom im Blute stattfindet (vgl. namentlich II C). Dementsprechend sehen wir, daß die zu therapeutischen Zwecken gegebenen Brommengen, die nicht über 6 bis 8 g Bromnatrium im Tage hinausgehen, bei einem Kochsalzgehalt der Nahrung von 10 g und mehr eine sehr weitgehende Verdrängung von Chlor durch Brom hervorrufen *). Es war nach alledem gar nicht zu erwarten, daß die Bromwirkung in den Versuchen von Januschke und Inaba nach der Injektion von NaCl ausbleiben würde. Man darf niemals vergessen, daß der Antagonismus zwischen Brom und Chlor ein quantitatives Problem darstellt und daß er nur unter bestimmten quantitativen Voraussetzungen zum funktionellen Ausdruck kommen kann. Diesen quantitativen Voraussetzungen haben Januschke und Inaba auch in einer andern Reihe von Versuchen[34]), S. 153 u. 154, nicht Rechnung getragen, in denen sie den Einfluß der kochsalzarmen Ernährung auf den Verlauf der Bromisierung untersuchten. Es muß nachdrücklichst betont werden, daß eine Vernachlässigung des quantitativen Gesichtspunktes in Versuchen, die den Antagonismus zwischen Brom und Chlor zum Gegenstand haben, ein Widerspruch in sich selbst ist.

Daß man die Giftwirkung der Bromionen durch Chlorionen aufheben kann, haben auch Jacques Loeb und Wasteneys[42]) in Ver-

*) Die Behauptung von Januschke[35]), daß bei einem Epileptiker, der bei kochsalzarmer Diät neben 3 g Brom im Tage noch 1,5 g, d. h. eine ungefähr äquimolekulare Menge Kochsalz bekam, eine Verdrängung von Chlor „ausgeschlossen" sei, widerspricht den Tatsachen.

suchen an Fischen (Fundulus) gezeigt. Diese Versuche sind von großer Bedeutung, weil in ihnen das quantitative Moment sich stärker berücksichtigen ließ, als in den Versuchen am Hund, Kaninchen oder Mensch. Loeb und Wasteneys haben Exemplare von Fundulus, der sowohl im Seewasser als in destilliertem Wasser leben kann, in Bromnatriumlösungen verschiedener Konzentration gebracht, in denen die Tiere innerhalb weniger Tage sämtlich zugrunde gingen. Wurde zur Bromnatriumlösung eine äquimolekulare Menge Kochsalz hinzugefügt, so daß in der Bromnatriumlösung auf jedes Bromnatriummolekül ein Kochsalzmolekül kam, so verlor die Lösung ihre Giftigkeit. Fügten die Autoren zur giftigen Bromnatriumlösung $CaCl_2$ oder $MgCl_2$ hinzu, so genügte schon die Hälfte der äquimolekularen Menge: ein Molekül $CaCl_2$ oder $MgCl_2$ ist doppelt so wirksam als ein Molekül NaCl. Alle diese Versuche führen uns in überaus klarer Weise den funktionellen Antagonismus der Brom- und Chlorionen vor Augen: die toxische Wirkung der Bromionen kann durch Chlorionen aufgehoben werden. Daß in den Versuchen von Loeb und Wasteneys nicht etwa das Kation ausschlaggebend war, zeigte ein Versuch, in welchem $CaBr_2$ zur Bromnatriumlösung hinzugefügt wurde: die Lösung verlor dabei ihre Giftigkeit nicht. Wurden zur giftigen Bromnatriumlösung $NaSO_4$ oder $NaHCO_3$ hinzugefügt, so nahm die toxische Wirkung der Lösung ebenfalls nicht ab.

### B. Die einfache Chlorverarmung und die Substitution des Chlors durch Brom.

Wir haben im Abschnitt D des vorigen Kapitels die Tatsache kennen gelernt, daß bei Zufuhr von Brom ein bestimmter Anteil des Chlors im Blute und in den Organen durch Brom substituiert wird. Wir haben gesehen, daß auch schon bei der therapeutischen Anwendung des Broms ein sehr großer Teil des Chlors durch Brom substituiert ist. Geht die Herabsetzung des Chlorbestandes im Blute über ein bestimmtes Maß hinaus, so kommt es zu Vergiftungserscheinungen, die man als Bromismus bezeichnet.

Wir haben ferner gesehen, daß zwischen Brom und Chlor auch ein funktioneller Antagonismus besteht, in dem Sinne, daß man die Bromvergiftung durch Zufuhr von Chloriden heilen kann. Der Versuch hat uns gezeigt, daß die Erscheinungen der Bromvergiftung schwinden, sobald eine größere Menge von Chloriden aufgenommen wird.

Aus allen diesen Tatsachen ergeben sich ganz neue Gesichtspunkte für die Diskussion über den Mechanismus der Bromwirkung. Bisher konnte die therapeutische Wirkung der Bromide bei der Epilepsie oder bei andern nervösen Zuständen nur so aufgefaßt werden, daß das Bromid oder das Bromion an der Zelle angreift und ihre Erregbarkeit herabsetzt. Jetzt lag es nahe, die Bromwirkung mit dem Chlormangel in Zusammenhang zu bringen, der bei der Einnahme von Brom im Organismus entsteht. Das Tatsachenmaterial, über das wir bisher berichtet haben, läßt auch die Möglichkeit zu, daß dem Bromsalz oder den Bromionen als solchen überhaupt keine läh-

mende Wirkung zukommt und daß allein auf dem Chlormangel die Herabsetzung der Erregbarkeit beruht, die wir bei der therapeutischen Verwendung des Broms oder bei der Bromvergiftung beobachten.

Die Auffassung, daß die lähmende Wirkung des Broms allein auf einen Chlormangel zurückzuführen sei, wurde namentlich von Wyß vertreten. Er stützte sich vor allem auf Versuche, in denen die mit Brom vergifteten Tiere nach Zufuhr von Chloriden geheilt wurden. Aber unterdes sind so vielfache Beweise dafür beigebracht worden, daß durch eine Zufuhr von Chloriden eine Ausscheidung von Brom aus dem Organismus hervorgerufen wird, daß wir in den Versuchen von Wyß heute keinen Beweis dafür erblicken können, daß der Chlormangel das Wesentliche bei der Bromvergiftung sei. Aus diesen Versuchen können wir mit demselben Recht schließen, daß die Erscheinungen der Bromvergiftung bei den Tieren zurückgingen, weil durch die Zufuhr von Chloriden die gespeicherten Bromide aus dem Organismus zum Teil wieder ausgeschwemmt wurden.

Es liegt auf der Hand, daß man mit Hilfe einer Versuchsanordnung, wie sie Wyß benutzte, der Frage des Mechanismus der Bromwirkung überhaupt nicht beikommen kann. Wenn wir in den Kreislauf des Organismus Brom in Mengen einführen, wie sie zur Erzielung eines therapeutischen Effektes beim Epileptiker oder einer Bromvergiftung genügen, so entsteht stets auch ein Chlormangel. Januschke[35]) läßt das ganze Tatsachenmaterial, über das in den vorausgegangenen Kapiteln berichtet wurde, außer acht, wenn er sagt, daß bei der therapeutischen Anwendung des Broms „eine merkliche Chlorverdrängung verhütet" wird, weil neben Brom Kochsalz aufgenommen wird. Um nun aber die Frage zu entscheiden, ob das Brom selbständige lähmende Wirkungen auszuüben vermag, müssen wir das Brom im Experiment zu einer isolierten Wirkung zu bringen suchen. Wir kommen sub C auf diese Frage zurück. Hier wollen wir uns darauf beschränken, zu untersuchen, ob die Folgen des Chlormangels, wie er bei einer Substitution von Chlor durch Brom entsteht, identisch sind mit den Folgen eines Chlormangels, der nicht mit einer Substitution durch Brom kompliziert ist. Wir haben oben der Versuche gedacht, die Grünwald[29, 30]) mit einer kochsalzarmen Nahrung und Diuretingaben an Kaninchen ausgeführt hat. Grünwald hat gezeigt, daß es unter solchen Versuchsbedingungen zu Lähmungserscheinungen kommt. Wir haben schon darauf hingewiesen, daß die Lähmungserscheinungen nicht unbedingt allein die Folgen eines Chlormangels darstellen, sondern eventuell auch auf einen Mangel an Natrium zurückzuführen sind. Aber nehmen wir mit Grünwald an, daß es sich in diesen Versuchen allein um einen Chlormangel gehandelt hat. Man könnte dann versucht sein, in ihnen einen genügenden Beweis dafür zu erblicken, daß die Bromwirkung auf dem durch die Einfuhr von Brom hervorgerufenen Chlormangel beruhe. Ellinger[23]) hat gegenüber dieser Auffassung geltend gemacht, daß das Vergiftungsbild bei der Substitution von Chlor durch Brom anders ist als bei der

einfachen Chlorentziehung. Ellinger und Kotake haben die Versuche von Grünwald wiederholt. Die Kaninchen starben in ihren Versuchen, als der Chlorgehalt des Blutes um 10 bis 20 Proz. gegenüber dem normalen Werte gesunken war. „Dabei erinnerte wohl das Bild der durch Chlorentziehung getöteten Tiere entfernt an das der bromvergifteten, insofern kurz vor dem Tode bei beiden Kategorien eine deutliche Parese der Extremitäten wahrnehmbar war, so daß keine geordneten Bewegungen mehr ausgeführt werden konnten. Aber im übrigen war das Vergiftungsbild grundverschieden." Die durch Chlorentzug chlorarm gemachten Kaninchen starben ganz unerwartet. Eine oder wenige Stunden nachdem die Autoren die Tiere innerhalb und außerhalb des Käfigs sich normal bewegen gesehen hatten, fanden sie sie „auf der Seite liegend, ohne nennenswerte Reaktion auf äußere Reize, aber nicht etwa vollkommen gelähmt. Kurze Zeit nachher — höchstens nach wenigen Stunden — trat ohne charakteristische Symptome der Tod ein. Dagegen beherrschen bei den mit Brom vergifteten Kaninchen die Erscheinungen der Ataxie, wie man sie bei Patienten mit Störungen im Kleinhirn beobachtet, das Bild und dauern tagelang an, bis kurz vor dem Tode die willkürlichen Bewegungen fast ganz aufhören. Einen länger dauernden Lähmungszustand haben wir nicht beobachtet, vielmehr erfolgten auf starke Reize immer noch bis kurz vor dem Ende Abwehrbewegungen". Bei der einfachen Chlorentziehung setzen also die Lähmungserscheinungen ziemlich plötzlich ein und sie führen in wenigen Stunden zum Tode, während bei der Bromvergiftung die Lähmung sich ganz allmählich entwickelt. Auf Grund dieser Beobachtungen nehmen Ellinger und Kotake an, daß die Bromvergiftung nicht auf einem Chlormangel beruhen kann. Das Vergiftungsbild, das Ellinger und Kotake bei einfacher Chlorverarmung beschreiben, weicht allerdings auch von demjenigen ab, das Grünwald in seinen Versuchen beobachtet hat. Es ist möglich, daß der Unterschied im Vergiftungsbilde darauf beruht, daß in den Versuchen von Grünwald die Chlorentziehung viel weiter getrieben werden konnte, als in den Versuchen von Ellinger und Kotake, indem der Chlorbestand des Blutes bei den Tieren von Grünwald schließlich nur etwa 40 Proz. vom normalen Wert betrug.

Auf Grund dieser Beobachtungen läßt sich einstweilen nicht endgültig entscheiden, ob die einfache Chlorverarmung dieselben Erscheinungen nach sich zieht, wie die Substitution des Chlors durch Brom. Jedenfalls aber ist es sehr wahrscheinlich, daß die Folgen der einfachen Chlorverarmung und diejenigen der Substitution verschieden sind.

Diese Verschiedenheit könnte auf zwei Momenten beruhen: 1. bei der Substitution des Chlors durch Brom könnte das letztere selbständige lähmende Wirkungen ausüben, und diese müßten sich dann zu den lähmenden Wirkungen der Chlorverarmung summieren; 2. bei der Substitution des Chlors durch Brom könnte das im Organismus kreisende körperfremde Halogen als teilweiser Ersatz für das fehlende Chlor

dienen, so daß die schädliche Wirkung der Chlorverarmung in einer bestimmten Richtung abgeschwächt würde. Mit diesen zwei Momenten wollen wir uns in den folgenden Abschnitten beschäftigen.

### C. Die direkten Wirkungen des Broms.

Das Problem der direkten Wirkungen des Broms, d. h. der Wirkungen des Broms unabhängig von seinen Beziehungen zum Chlorstoffwechsel, konnte erst aufkommen, nachdem die antagonistischen Beziehungen zwischen Brom und Chlor erkannt wurden. So erklärt es sich, daß dieses Problem, das für seine Bearbeitung auch neuer Versuchsanordnungen bedarf, bisher noch sehr wenig gefördert wurde.

Im Zusammenhang mit seinen Studien über die Wirkungen von Kombinationen von Arzneimitteln hat Bürgi[19]) auch auf eine Kombination hingewiesen, die in unserem Zusammenhang von Interesse ist. Bürgi fand, daß kleine, an und für sich unwirksame Brommengen imstande sind, nicht narkotisierende Urethandosen zu narkotisierenden zu machen. Bürgis Schülerin Klammer[87]) hat diese Untersuchungen fortgesetzt und eine Reihe von Kombinationen mit Bromnatrium auf ihre Wirksamkeit untersucht. So fand Klammer, daß etwa 1,5 g Urethan pro kg Körpergewicht diejenige Minimaldose für das Kaninchen darstellt, die noch Narkose erzeugt. Auf der andern Seite sind etwa 4 g Bromnatrium eine narkose-erzeugende Minimaldose. Werden für sich unwirksame Mengen wie 0,75 g Urethan ($= {}^1/_2\, N_U$) mit 0,25 g Bromnatrium ($= {}^1/_{16}\, N_B$) miteinander kombiniert, so tritt nach 25 Minuten eine Narkose ein, die mehrere Stunden andauert. Durch diese Versuche erfährt die Auffassung Bürgis eine gute Stütze, daß Arzneimittel, die chemisch verschiedenen Gruppen angehören, einander potenzieren, d. h. in ihrer Wirkung in einem Maße verstärken können, das über eine einfache Addition der Wirkungen hinausgeht. Es fragt sich nun, um auf das Problem der direkten Wirkungen des Broms zu kommen, ob 0,25 g Bromnatrium pro kg Körpergewicht genügen könnten, um innerhalb 25 Minuten einen Chlormangel zu erzeugen. Entscheiden kann hier natürlich nur die Untersuchung des Blutes. Es ist aber nicht sehr wahrscheinlich, daß mit einer so kleinen einmaligen Bromdosis eine Chlorverarmung erzielt werden kann. Dagegen wird man bei der narkotisierenden Wirkung von 4 g Bromnatrium pro kg Körpergewicht einen akuten Chlormangel nicht ausschließen können. Bedeuten ja 4 g Bromnatrium pro kg etwa 250 bis 280 g für einen erwachsenen Menschen. Diese Versuche gestatten nach alledem noch nicht, die Frage nach den direkten Wirkungen des Broms endgültig zu entscheiden.

Vor kurzem hat Bernoulli[8]) auf Wirkungen der Bromionen hingewiesen, die in keiner Beziehung zum Kochsalzstoffwechsel der Zelle stehen. Die Versuche von Bernoulli bestanden in folgendem. Genau abgewogene Mengen Hirnbrei wurden in Zentrifugalröhrchen mit der sechs- bis zehnfachen Menge äquimolekularer Lösungen von NaCl, NaBr, KCl oder KBr tüchtig gemischt. Nach Ablauf einiger Zeit wurden die Röhrchen zentrifugiert und die über dem Brei stehende

Lösung abgegossen. Dann wurde das sorgfältig abgetrocknete Röhrchen wieder gewogen. Die Gewichtsdifferenz zwischen dem Brei vor und nach der Behandlung mit den einzelnen Lösungen ergab die Stärke der Quellung unter dem Einfluß der verschiedenen Salze. Eine halbe bis eine Stunde genügte, um eine maximale Quellung der einzelnen Teilchen des Breis zu erzielen. Alle von Bernoulli ausgeführten Versuche ergaben in übereinstimmender Weise, daß die Bromide eine stärkere Quellung des Gehirns hervorrufen als die Chloride. Das gilt nach Bernoulli auch für Leberbrei, nicht aber für Muskeln.

Bernoulli hat auch in einer andern Reihe von Versuchen die selbständigen Wirkungen des Broms isoliert darzustellen versucht. Er injizierte Kaninchen, welche mit Brom gefüttert wurden und die typischen Zeichen der Bromvergiftung aufwiesen, Natrium citricum, Natrium sulfuricum und Natrium nitricum. Wie Bernoulli sich durch Blutanalysen überzeugen konnte, war der Chlorbestand bei den Tieren nach der Injektion ebenso niedrig wie vorher, d. h. er betrug etwa 53 bis 59 Proz. vom normalen Wert. Trotzdem konnte Bernoulli, im Gegensatz zu Wyß (vgl. S. 466) in mehreren Fällen eine ausgesprochene Besserung bei den bromvergifteten Tieren feststellen: die vorher fast völlig gelähmten Tiere konnten sich für einige Zeit wieder frei bewegen. Damit ist wahrscheinlich gemacht, daß schwere Bromvergiftungen durch Salze, die kein Chlor enthalten, relativ gebessert werden können.

Es üben nach alledem die Bromsalze im Organismus wahrscheinlich auch Wirkungen aus, die in keiner Beziehung stehen zu ihrer Eigenschaft, das Chlor aus dem Blute zu verdrängen.

### D. Die funktionelle Vertretung von Chlor durch Brom.

In der Einleitung zu diesem Kapitel ist darauf hingewiesen worden, daß die funktionelle Vertretung eines Halogens durch ein anderes, in unserem Falle des Chlors durch Brom, eine Beziehung ist, wie sie auf Grund von physiologischen Analogien wohl denkbar wäre.

Die experimentelle Bearbeitung dieses Problems kann in der Weise vorgenommen werden, daß man versucht, die lähmenden Wirkungen der einfachen Chlorverarmung durch eine Zufuhr von Bromsalzen zu heben. Diesen Weg hat Bönniger[12]) eingeschlagen. Er fütterte einen Hund mit einer chlorarmen Nahrung, die aus ausgewaschenem Fleisch bestand. Am 45. Tage zeigte der Hund eine Reihe von schweren Störungen, wie Nahrungsverweigerung, Apathie, Schreckhaftigkeit. Der Kochsalzgehalt des Blutes betrug jetzt 0,55 Proz. gegenüber 0,6 bis 0,64 Proz. beim normalen Tier. Dem Tiere wurden nun 0,5 g Bromnatrium zur Nahrung gegeben. Schon am nächsten Tage besserte sich sein Zustand und er blieb im Verlauf von beinahe sechs Wochen, d. h. solange der Hund beobachtet wurde, bei derselben Nahrung und 0,5 g Bromnatrium pro Tag normal. Er fraß mit Gier, sein Körpergewicht nahm stark zu.

Aus diesem Versuch ist nach Bönniger zu schließen, daß der

durch Bromnatrium hervorgerufene Chlorhunger einen weniger schädigenden Eingriff darstellt als der durch chlorfreie Nahrung erzielte, weil das Brom, welches das Chlor substituiert, einen partiellen Halogenersatz bildet. Gegen diesen Schluß ist jedoch derselbe Einwand möglich, den wir schon gegen die Versuche von Grünwald erhoben haben. Die infolge von Kochsalzmangel eintretenden nervösen Erscheinungen beruhen vielleicht gar nicht allein auf einem Chlormangel, sondern auf einem gleichzeitigen Mangel an Natrium und an Chlor. Es ist darum in dem Versuch von Bönniger mit der Möglichkeit zu rechnen, daß hier durch die Zufuhr von Bromnatrium nicht der Chlormangel, sondern nur der Natriummangel behoben wurde. Weitere Versuche müssen diese Beziehungen aufklären.

Dagegen kann die Vertretbarkeit des Chlors durch Brom bei der Verdauungstätigkeit des Magens nach Versuchen von Batke[7]) nicht angezweifelt werden.

Wir haben oben (vgl. S. 444) die Versuche von Rosemann und von Batke erwähnt, in denen es nach Chlorentzug vom Magen aus zu einer sehr weitgehenden Abnahme der Acidität des Magensaftes und Herabsetzung der Leistungen des Magens kam. Wir haben auch gesehen, wie prompt die Acidität wieder zunimmt und die Leistungen des Magens sich verbessern, wenn man dem Tiere Kochsalz verabfolgt. Batke ist nun der Frage nachgegangen, ob man denselben Erfolg auch durch Bromnatrium erzielen kann. Nachdem die Erscheinungen des Chlormangels deutlich zum Ausdruck gekommen waren, bekamen die Versuchstiere 3 g Bromnatrium zum Futter. Die Acidität des Magensaftes nahm beinahe stets stark zu, wenn auch nicht in demselben Maße wie bei Zufuhr von Kochsalz. Mehr als ein Drittel des Chlors im Magensaft war durch Brom substituiert. Sehr deutlich war dabei in einigen Versuchen die Verbesserung der Leistungen des Magens zu beobachten, während in anderen Versuchen die weitere Abnahme der Magenleistungen, wie sie bei fortgesetztem Kochsalzmangel eintritt, durch das Brom aufgehalten oder wenigstens verlangsamt wurde.

Als Beispiel diene folgender Versuch von Batke, der den Einfluß der Bromzufuhr besonders augenfällig zeigt:

| | Stickstoff nach 2 Stunden aus dem Magen verschwunden Proz. | Acidität Proz. | Zusatz zum Futter |
|---|---|---|---|
| 16. IV. | 61 | 100 | NaCl |
| 17. | 50 | 80 | 0 } kochsalzarme Periode |
| 18. | 34 | 50 | 0 |
| 19. | 27 | 20 | 0 |
| 20. | 39 | 50 | NaBr |
| 21. | 40 | 50 | NaBr |
| 22. | 43 | 60 | NaBr |
| 23. | 48 | 80 | NaCl |

Wenn auch der Einfluß des Kochsalzmangels auf die Leistungen des Magens durch Zufuhr von Bromnatrium nicht vollständig rückgängig gemacht werden konnte, so wurde die Verdauungstätigkeit und die motorische Tätigkeit des Magens durch Bromzufuhr doch so weit gebessert, daß 20 Stunden nach der Nahrungsaufnahme der Magen stets leer gefunden wurde. Man wird nach alledem nicht bezweifeln können, daß das Chlor bei der Verdauungstätigkeit zum Teil durch Brom vertreten werden kann. Die Frage verdient es übrigens, auch im Reagenzglasversuch bearbeitet zu werden.

Auch die nervösen Erscheinungen, wie die Mattigkeit, Schläfrigkeit, Nahrungsverweigerung und Hinfälligkeit, die infolge des Chlormangels bei den Versuchstieren von Batke auftraten, wurden durch Brom beeinflußt. Die Besserung, die nach Zufuhr von Bromnatrium im Stadium des hochgradigen Chlorhungers eintrat, war jedoch nur eine unvollkommene und ganz vorübergehende. Sie hielt nur etwa einen Tag an. Nach drei- bis viertägiger Bromzufuhr wurde der Zustand des Tieres wieder so bedenklich, daß der Bromversuch abgebrochen werden mußte. Wurde dem Tier jetzt Kochsalz gereicht, so erholte sich das Tier in 1 bis 2 Tagen. Mit Recht weist Batke darauf hin, daß bei seiner Versuchsanordnung den Tieren relativ große Mengen von Chlor entzogen wurden, sicherlich unvergleichlich größere Mengen als bei der Versuchanordnung von Bönniger. Daraus erklärt es sich wohl, daß in dem Versuch von Batke die Wiederherstellung nach Bromzufuhr nur eine unvollkommene und vorübergehende war, während sie im Versuch von Bönniger viel ausgesprochener war und längere Zeit anhielt. Die Beweiskraft des Versuches von Bönniger ist durch die Beobachtungen von Batke nicht erschüttert.

Eine Vertretbarkeit von Chlor durch Brom ist auch durch Versuche an herausgeschnittenen Organen wahrscheinlich gemacht worden. Hierher gehören die Versuche von Schwarz am Muskel[30a]), S. 498, von Höber und Brodsky[30a]), S. 511, am Nerven, die allerdings die Frage nicht entscheiden können. Dagegen hat Januschke[35]) die Vertretbarkeit von Chlor durch Brom am überlebenden Froschherzen sicher nachgewiesen. Wird in der Ringerlösung, mit welcher das Herz gespeist wird, die Hälfte des NaCl weggelassen, so nimmt die Stärke der Kontraktionen bedeutend ab. Das fehlende Kochsalz kann nicht durch eine äquimolekulare Menge Rohrzucker ersetzt werden; ebensowenig durch NaJ oder durch $NaNO_3$. Dagegen leistet eine Ringersche Lösung, in welcher das NaCl durch NaBr, das KCl und $CaCl_2$ durch KBr und $CaBr_2$ ersetzt sind, dasselbe wie eine normale Ringersche Lösung.

### E. Die Folgen der Bromisierung als Summationswirkung.

Wir haben gesehen, daß der Chlormangel, der durch eine kochsalzarme Diät hervorgerufen wird, verschieden ist von dem Chlormangel, der durch Bromfütterung entsteht. Auf Grund der Versuche von Grünwald und derjenigen von Ellinger und Kotake haben wir diese Frage sub III B diskutiert. Wir haben die Möglichkeit erörtert, daß

bei der Chlorverarmung, die durch Zufuhr von Bromnatrium erzielt wird, dem Mangel an Natriumionen vorgebaut wird, daß das Brom innerhalb bestimmter Grenzen das Chlor funktionell zu vertreten vermag und daß das Brom schließlich auch selbständige lähmende Wirkungen ausübt.

Damit soll jedoch keinesfalls gesagt sein, daß die so weit gehende Verarmung des Blutes an Chlor, wie sie bei der therapeutischen Anwendung der Bromsalze nach Hoppe und Bernoulli, (vgl. S. 458) vorhanden ist, für den Ablauf der Vorgänge in den Zellen gleichgültig sei und keine Rolle spiele. Im Gegenteil: wir müssen annehmen, daß die so empfindlichen Nervenzellen auch auf den Chlormangel reagieren, der bei der Bromisierung des Organismus vorhanden ist. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Herabsetzung der Erregbarkeit oder die Lähmung der Nervenzellen unter dem Einfluß von Brom eine Summationswirkung des Chlormangels und des Broms darstellt. Die Zelle unterliegt dem gleichzeitigen Einfluß zweier Reize — demjenigen des Chlormangels und der im Organismus kreisenden Bromionen. Man könnte hier auch an jene, oben schon erwähnten Beziehungen denken, die Bürgi aufgedeckt hat und die in einer „Potentizierung" eines Giftes durch ein anderes Gift bestehen sollen. Die Wirkung des zweiten Reizes addiert sich nicht einfach zu derjenigen des ersten, sondern die Wirkung des einen Reizes wird durch den zweiten in einem Maße gesteigert, das weit über eine einfache Addition hinausgeht. Gleichzeitig wird vielleicht, wie gesagt, den deletären Wirkungen des Chlormangels durch die Halogenwirkung des Broms wieder bis zu einem gewissen Grade entgegengearbeitet.

Natürlich sind das alles nur Vermutungen. Es handelt sich hier um Fragen, die ihre Lösung noch nicht gefunden haben, die jedoch wegen ihres großen theoretischen und praktischen Interesses eine Bearbeitung auf experimentellem Wege dringend verlangen.

## IV. Zusammenfassung und Richtlinien.

Fassen wir das Ergebnis unserer Betrachtungen in den vorausgegangenen Kapiteln kurz zusammen.

1. Ein Teil des aufgenommenen Broms wird im Organismus für längere Zeit gespeichert, indem die Ausscheidung des Broms sehr langsam vor sich geht.

2. Wird die Bromzufuhr längere Zeit fortgesetzt, so kommt schließlich ein „Bromgleichgewicht" zustande. Es wird jetzt ebensoviel Brom ausgeschieden, als aufgenommen wird. Die Menge des gespeicherten Broms bleibt unveränderlich groß, solange die Bromzufuhr nicht verringert oder erhöht wird.

3. Die Größe des Bromdepots ist abhängig von der Menge des aufgenommenen Broms und von der Menge des aufgenommenen Chlors. Das gespeicherte Brom wird bei vermehrter Kochsalzaufnahme zum Teil wieder ausgeschieden.

4. Die Ausscheidung des Broms wird auch beeinflußt durch die Diurese.

5. Mit der Speicherung des Broms geht eine vermehrte Ausscheidung von Chlor einher. Der Organismus büßt einen Teil seines normalen Chlorbestandes ein. Es können bei der experimentellen chronischen Bromvergiftung $^2/_3$ des Chlors aus dem Blute verdrängt sein. Bei der therapeutischen Verwendung des Broms ist etwa $^1/_3$ des Chlors aus dem Blute verdrängt. An Stelle des fehlenden Chlors tritt im Blute und in den Organen das gespeicherte Brom, wahrscheinlich in äquimolekularen Mengen. Das Chlor wird durch das Brom substituiert.

6. Das Brom verteilt sich im Organismus nach Maßgabe des normalen Gehaltes der Körperflüssigkeiten und der Organe an Chlor. Sie nehmen um so mehr Brom auf, je mehr Chlor sie normalerweise enthalten.

7. Das Brom, das das Chlor substituiert, findet sich in den Zellen augenscheinlich nur in anorganischer Form, als Salz oder Ion. Eine organische Bindung des gespeicherten Broms, das in Form von Bromsalz verabreicht wurde, konnte bisher nicht nachgewiesen werden und ist auf Grund der vorliegenden Befunde sehr unwahrscheinlich.

8. Es ist noch unentschieden, ob das antagonistische Verhalten zwischen Brom und Chlor der Ausdruck einer allgemeinen Beziehung zwischen den Halogenen oder einer speziellen Beziehung zwischen diesen zwei Halogenen ist.

9. Zwischen Brom und Chlor ist auch ein funktioneller Antagonismus vorhanden: die lähmende Wirkung des Broms wird durch eine vermehrte Einfuhr von Chlor in den Organismus aufgehoben. Diesem funktionellen Antagonismus liegt wahrscheinlich eine teilweise Ausschwemmung von Brom zugrunde.

10. Es ist wahrscheinlich, daß die Folgen der einfachen Chlorverarmung, die durch eine chlorarme Nahrung und durch Diuretin im Experiment erzielt werden kann, verschieden sind von den Folgen der Substitution von Chlor durch Brom.

11. Diese Verschiedenheit beruht wahrscheinlich darauf, daß a) die Bromionen, unabhängig von ihren Beziehungen zum Chlorstoffwechsel, direkte Wirkungen auf die Zellen ausüben können, daß b) bei der Zufuhr von Bromnatrium der Natriummangel im Blut behoben wird, und daß c) das Chlor, das durch das Brom substituiert ist, durch dieses zum Teil vielleicht auch funktionell vertreten wird, wobei namentlich eine teilweise funktionelle Vertretung der Salzsäure des Magensaftes durch Bromwasserstoffsäure sichergestellt ist.

12. Die Bromisierung zu therapeutischen Zwecken darf vielleicht als eine Summationswirkung betrachtet werden, wobei auf der einen Seite die lähmenden Wirkungen des Chlormangels mit den lähmenden Wirkungen des Broms zusammengehen, auf der andern die Eigenschaft des Broms, das Chlor auch funktionell zu vertreten, den beiden ersteren Wirkungen entgegenarbeitet.

Aus diesen 12 Thesen ergeben sich folgende **Richtlinien** für die Anwendung des Broms in der **Praxis**:

I. Wenn auch die Bromisierung des Organismus stets mit einer Dechlorierung einhergeht (vgl. These 5), so **liegt keine Veranlassung vor, die Bromisierung durch die einfache Dechlorierung zu ersetzen**, wie man sie durch eine sehr kochsalzarme Diät und Anwendung von Diuretin erzielen kann. Denn unter den letzteren Umständen fällt die direkte Wirkung des Broms und die funktionelle Vertretung des Chlors durch Brom weg. (Vgl. These 10, 11 und 12.)

II. Solange der Kochsalzgehalt der Nahrung in weiten Grenzen schwankt, wie das in der Regel der Fall ist, haben wir niemals die Gewähr, daß nicht morgen das an Brom ausgeschieden sein wird, was wir dem Patienten heute zugeführt haben. Eine Brombehandlung, die nicht gleichzeitig auf den Kochsalzgehalt der Nahrung des Patienten Rücksicht nimmt, ist völlig zwecklos. Wenn wir den Kochsalzgehalt der Nahrung oder richtiger den gesamten Kochsalzstoffwechsel des Patienten, bei dem wir eine Brombehandlung einleiten, unberücksichtigt lassen, so handeln wir genau so, wie wenn wir es dem Patienten freistellen würden, wieviel oder — was der Praxis des übermäßigen Kochsalzgenusses eher entspricht — wie wenig Brom pro Tag er nehmen soll. Wie ein ähnliches Verhalten gegenüber dem Brom völlig unsinnig erscheint, so ist es, unserer modernen Kenntnis der Beziehungen zwischen Brom und Chlor entsprechend, auch gegenüber dem Kochsalz bei der Bromtherapie. Viel Kochsalz in der Nahrung bedeutet, daß die Bromdosis, welche dem Patienten verordnet wurde, ohne Wissen des Arztes verringert worden ist. (Vgl. These 3 und 9.) Wenn dagegen der Gehalt der Nahrung an Kochsalz konstant ist oder nur innerhalb sehr enger Grenzen schwankt, werden die Schwankungen der Bromausscheidung vermieden, die bei der ungeregelten Zufuhr von Kochsalz notwendig entstehen müssen.

Um den Organismus mit einer bestimmten Menge Brom anzureichern, muß man nicht nur das Brom, sondern auch das Kochsalz genau dosieren. **Die Regulierung oder Konstanthaltung der Chlormengen in der Nahrung ist die Voraussetzung einer jeden Dosierung des Broms.**

III. Im Prinzip ist es gleichgültig, ob die Nahrung kochsalzarm oder kochsalzreich ist, und es kommt nur auf ihre **Konstanz** an. Aus praktischen Gründen empfiehlt sich jedoch für die Brombehandlung eine Nahrung nicht nur von **konstantem**, sondern auch von **geringem** Kochsalzgehalt aus folgenden Gründen:

a) Zur Erzielung ein und desselben Brombestandes im Blute müssen verschiedene Mengen Brom in den Organismus eingeführt werden, je nachdem die Nahrung mehr oder weniger Kochsalz enthält. Wenn die Nahrung sehr reich an Kochsalz ist, so muß die Bromdosis größer sein. Damit wird den Nieren eine **in zweifacher Hinsicht** vermehrte Arbeit zugemutet: die überschüssigen Mengen Kochsalz und die großen Mengen Bromsalz aus dem Körper zu entfernen.

b) Bei einer konstant kochsalzarmen Diät ist die Gefahr von Schwankungen im Brombestande des Organismus viel geringer als bei

einer konstant kochsalzreichen Kost. Wenn der Patient mit der Zufuhr des Broms plötzlich aussetzt, so wird bei kochsalzreicher Diät an den bromfreien Tagen ein großer Bromverlust eintreten. Bei kochsalzarmer Diät dagegen werden die Bromverluste viel geringer sein. Die kochsalzarme Diät ist somit eine Schutzwehr gegen unvorhergesehene Bromverluste.

c) Ein größerer Kochsalzgehalt der Nahrung kann vielleicht auch die Resorption des Bromsalzes erschweren. Hanzlik [zit. nach [48]] hat den Einfluß von Kochsalz auf die Aufnahme von Arzneimitteln aus dem Darm untersucht. Eine quantitative Analyse des Inhaltes lebender Darmschlingen hat ergeben, daß die Aufnahme von NaJ aus dem Darme verlangsamt wird, wenn man zum Darminhalt Kochsalz zusetzt. Es ist sehr wahrscheinlich, daß das in gleicher Weise für Bromnatrium gilt.

d) Bei kochsalzreicher Nahrung steigt der Chlorbestand des Blutes vorübergehend an.

IV. Da die Chlor- und Bromausscheidung unter anderem auch von der Diurese abhängig ist (These 4), so muß auch die Wasserzufuhr konstant erhalten werden.

V. Indem das Brom nur so weit zur Wirkung gelangt, als es in Form von Bromsalzen oder von Bromionen im Körper kreist, sei es, daß es das Chlor substituiert (vgl. These 5, 6), oder unabhängig von dieser Eigenschaft schon in geringen Mengen seine Wirkung ausübt, und indem eine organische Bindung von Brom im bromisierten Organismus nicht nachgewiesen werden kann (These 7), erscheint es ganz unmotiviert, das Brom in Form von organischen Verbindungen zu verabreichen. Bei Verwendung organischer Verbindungen wird nur der chemische Weg verlängert, den das verabreichte Brom im Körper des Patienten zu gehen hat, bis es zu seiner Wirkung kommt.

Der größte Teil des Broms der organischen Brompräparate wird in anorganischer Form abgespalten, um in dieser Form im Blut zu zirkulieren. Darauf weist die Tatsache hin, daß die Brommengen, die man im Harn in organischer Form nachweisen kann, nur gering sind[10, 11]. Ein Teil des in organischer Form verabreichten Broms kann allerdings, wie Ellinger und Kotake[24]) gezeigt haben, in organischer Form ins Blut gelangen. Sabromin z. B. wird in organischer Form in den Geweben, im Unterhautzellgewebe und im Fett der Organe gespeichert. Man könnte das für einen Vorteil halten, in der Annahme, daß die in organischer Form angelegten Depots von zunächst unwirksamem Brom im Falle einer Bromnot, wenn z. B. durch unerwartetes Aussetzen des Broms oder durch vermehrte Kochsalzzufuhr der Bromionenbestand des Blutes vermindert wird, eine spontan fließende Quelle von Brom im Körper darstellen. Wir wissen natürlich nicht, ob diese Möglichkeit vorhanden ist. Aber auch wenn das zutreffen sollte, so würde das Vorhandensein eines quantitativ nicht erfaßbaren Bromdepots im Organismus des Patienten eine große Gefahr für denselben bilden. Mit Bromdepots, aus denen das Brom in wirksamer Form, aber in quantitativ noch unberechenbarer Weise ins Blut gelangen könnte, würde

man gegen die Forderung arbeiten, daß die wirksamen Brommengen, die im Blute des Patienten zirkulieren, dem Arzt quantitativ bekannt sein müssen. Darum ist die Verabreichung organischer Bromverbindungen nicht nur unmotiviert, sondern ein Fehler.

VI. Bei der Wahl des Bromsalzes — Bromkalium, Bromammonium oder Bromnatrium — muß man sich von dem Gesichtspunkt leiten lassen, daß dem Salz mit dem indifferenten Kation der Vorzug zu geben ist. Darum ist es das richtigste, stets nur Bromnatrium zu verwenden. Den Kaliumionen werden schädliche Wirkungen auf das Herz zugeschrieben. Aber auch wenn das per os genommene Kalium vielleicht nicht dazu gelangt, diese Herzwirkungen auszuüben, verdient das Natriumsalz den Vorzug. Die Bromisierung mit Bromkalium muß zu einer weitgehenden Verarmung des Organismus an Natrium führen, was jedoch verhindert wird, wenn man Bromnatrium gibt. Jödicke[86]) hat sich für das Bromkalium ausgesprochen, indem er von der Erwägung ausging, daß eine vermehrte Zufuhr von Kalisalzen mit einer vermehrten Chlorausfuhr verbunden ist (Bunge). So arbeiten wir nach Jödicke mit Bromkalium in derselben Richtung, wie mit der kochsalzarmen Diät: wir unterstützen diese mit dem Bromkalium. Es kommt jedoch, wie wir wissen, nur auf eine konstante Kochsalzzufuhr an, nicht auf einen möglicht weit gehenden Chlorentzug. Darum haben wir keine Veranlassung, noch weitere Mittel der Dechlorierung einzuführen, als es das Bromnatrium und die kochsalzarme Diät schon sind. Auch das Ammonium-Ion, wie es mit der Erlenmeyerschen Mischung aufgenommen wird, ist vielleicht nicht indifferent[85]).

## Anhang.

## Die Verbreitung der Epilepsie.

Amtliche Erhebungen über die Zahl der Epileptiker in den einzelnen Ländern liegen nicht vor. Aber aus verschiedenen statistischen Angaben lassen sich indirekt Schlüsse auf die Verbreitung der Epilepsie ziehen. Über die Verhältnisse in Preußen erhalten wir Aufschluß auf Grund einer Zusammenstellung der Medizinalabteilung des Preußischen Kriegsministeriums, über die Binswanger[78]), S. 180, berichtet. Aus dieser Zusammenstellung ergibt sich, daß im Durchschnitt von 1000 Militärpflichtigen, die sich in der ersten Hälfte der neunziger Jahre zum Dienst stellten, etwa 2,5 bis 3 nachweislich Epileptiker waren. Auf Grund dieser Angaben läßt sich die Gesamtzahl der Epileptiker in Deutschland ungefähr berechnen, wenn man die Annahme macht, daß die Epilepsie in allen Lebensaltern in gleichmäßiger Häufigkeit vorkommt (was in Wirklichkeit nicht zutrifft) und daß die Epilepsie in den andern deutschen Bundesstaaten ebenso verbreitet ist wie in Preußen. Es würde sich dann ergeben, daß in Deutschland, bei einer Bevölkerungszahl von rund 66 Millionen, etwa 165000 bis 200000 Epileptiker vorhanden sind. Nun kommt aber, wie erwähnt, die Epilepsie nicht in allen Lebensaltern gleich

häufig vor, und gerade das Ende des zweiten Jahrzehnts schafft eine besondere Prädisposition für die Epilepsie. So ist die berechnete Zahl sicher zu hoch. Nach Grotjahn[74]), S. 466, kann mit 1,5 Epileptikern auf 1000 Personen der Gesamtbevölkerung in Deutschland gerechnet werden, was eine Gesamtzahl von etwa 100000 Epileptikern ergeben würde. Daß die Annahme von Grotjahn nicht übertrieben ist, ersieht man aus folgenden Tatsachen. Nach der Morbiditätsstatistik der Leipziger Krankenkassen kamen unter 100000 ein Jahr lang beobachteten männlichen Versicherungspflichtigen 89 Fälle von Epilepsie vor[74]). Mit anderen Worten: allein unter der arbeitsfähigen Bevölkerung kamen etwa 0,9 Epileptiker auf 1000 Personen. Auf die Gesamtbevölkerung umgerechnet ergibt das beinahe 59000 beruflich tätige Epileptiker. Aber neben den beruflich tätigen Epileptikern, die durch die Statistik der Versicherungspflichtigen erfaßt werden können, gibt es noch die große Zahl derjenigen Epileptiker, die dauernd oder zeitweise in Anstalten untergebracht oder beruflich nicht tätig sind.

Nach der Krankheitsstatistik der Heilanstalten Deutschlands, die vom Kaiserlichen Gesundheitsamte verarbeitet wird, wurden in den Jahren 1905, 1906 und 1907 in rund 500 Anstalten für Geisteskranke, Epileptiker usw. 32483 Fälle von Epilepsie, einschließlich des am 1. Januar 1905 vorhandenen Bestandes[75]), S. 37 u. 38, behandelt. Gewiß wird ein Teil dieser Patienten auch schon in der Morbiditätsstatistik der Versicherungspflichtigen figurieren. Aber doch nur ein Teil. Alles in allem läßt sich mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß die Gesamtzahl der Epileptiker in Deutschland keinesfalls unter 100000 beträgt.

Ähnlich liegen die Verhältnisse in den anderen europäischen Ländern, soweit statistische Angaben, stets allerdings nur unvollständiger Natur, eine Schätzung gestatten. Ulrich hat schätzungsweise angenommen, daß in der Schweiz von je 1000 Personen der Bevölkerung mindestens 3 Epileptiker sind, und sein Schüler Ammann[72]) hat auf Grund des vorliegenden statistischen Materials berechnet, daß man in der Schweiz mit über 20000 Epileptikern, oder mehr als 5 Epileptikern auf 1000 Einwohner, rechnen kann.

---

# XI. Über das wolhynische Fieber (Febris neuralgica paroxysmalis s. undulans), die Pseudogrippe und eine Gruppe zyklischer Fieber unklarer nosologischer Stellung.

Von

A. Schittenhelm und H. Schlecht-Kiel.

---

## Literatur.

1. Apolant, Zur Frage der Febris wolhynica. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 49.
2. — Influenza mit Rückfällen. Ebenda. 1904. Nr. 46.
3. Arneth, Über Influenza im Felde. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 21.
4. — Über periodisches Fieber. Zeitschr. f. klin. Med. 84. Heft 3 und 4.
5. — Beobachtungen bei den jetzt vorkommenden Erkrankungen an periodischem Fieber. Ebenda. 85. Heft 3 und 4.
6. Becher, Über unklare, fieberhafte Erkrankungen. Münchner med. Wochenschrift. 1916. Nr. 48.
7. Benzler, Blutuntersuchungen bei sog. Fünftagefieber. Ebenda. 1916. Nr. 35.
8. — Weitere Blutuntersuchungen bei Febris quintana. Ebenda. 1917. Nr. 27.
9. Brasch, Zur Kenntnis des „wolhynischen Fiebers“ (Fünftagefiebers). Ebenda. 1916. Nr. 23.
10. Brückner, Atypisches Fünftagefieber. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 38.
11. Buchbinder, Beitrag zur Symptomatologie des wolhynischen Fiebers. Wiener klin. Wochenschr. 1917. Nr. 12.
12. Cassirer, Fünftagefieber und Neuritis der Cauda equina. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 9.
13. Deyke, Zwei Fälle einer unbekannten Art von Wechselfieber. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 14.
14. Enderle, Das wolhynische Fieber (His-Wernersche Krankheit). Med. Klin. 1917. Nr. 47.
15. Fischer, Herzstörungen bei wolhynischem Fieber. Münchner med. Wochenschrift. 1918. Nr. 3.
16. Fleischmann, Sitzung der Berliner med. Gesellschaft. 10. Januar 1917. Ref. in Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 6.
17. Franz, Über eine eigenartige Form von Ostitis bei Kriegsteilnehmern. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 36.
18. Frese, Über im Westen beobachtetes sog. Fünftagefieber. Ebenda. 1916. Nr. 41.
19. Galambos und Rocek, Febris wolhynica am südwestlichen Kriegsschauplatz. Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 46.

20. Goldscheider, Zur Symptomatologie des Fünftagefiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 24.
21. — Über die Struktur des Fiebers beim Fünftagefieber. Berliner klin. Wochenschrift 1917. Nr. 33.
22. Grätzer, Über eine Erkrankung des Schützengrabens. Wiener klin. Wochenschrift. 1916. Nr. 10.
23. Groth, Ostitis „infectiosa" bei Kriegsteilnehmern? Deutsche med. Wochenschrift. 1916. Nr. 36.
24. Hasenbalg, Über die sog. Febris wolhynica. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 23.
25. His, Über eine neue, periodische Fiebererkrankung. Vortrag in der Berliner med. Gesellsch. am 23. Februar 1916. Ref. in Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 12.
26. — Über eine neue, periodische Fiebererkrankung (Febris wolhynica). Ebenda. 1916. Nr. 27.
27. — Klinik und Ätiologie des wolhynischen Fiebers. Sitzung d. Berliner med. Gesellsch. vom 10. Januar 1917; ref. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 6.
28. Jahn, Über wolhynisches Fieber. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 41.
29. Jungmann, Zur Ätiologie der „Febris wolhynica". Sitzungsber. d. Berliner med. Gesellsch. vom 23. Februar 1916. Ref. in Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 12.
30. — Sitzungsber. d. Berliner med. Gesellsch. vom 10. Januar 1917; ref. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 6.
31. Jungmann und Kuczynski, Zur Klinik und Ätiologie der Febris wolhynica (His-Wernersche Krankheit). Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 12.
32. — — Zur Ätiologie und Pathogenese des wolhynischen Fiebers und des Fleckfiebers. Zeitschr. f. klin. Med. 85. Nr. 3. u. 4.
33. Kayser, Zur Pathologie und Therapie des Fünftagefiebers. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 46.
34. Knack, Über eine neue, dem Rückfallfieber ähnliche Kriegskrankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 15.
35. Koch, Die Beziehungen des Rückfallfiebers zur Febris quintana. Ebenda. med. Wochenschr. 1917. Nr. 45.
36. — Die Beziehungen des Rückfallfiebers zur Febris quintana. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 18.
37. Kolb, Febris wolhynica (His). Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 10.
38. Korbsch, Über eine neue, dem Rückfallfieber ähnliche Kriegskrankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 12.
39. — Zur Kenntnis der Febris wolhynica. Ebenda. 1916. Nr. 40.
40. Kraus und Citron, Über eine eigenartige Form von Ostitis bei Kriegsteilnehmern. Ebenda. 1916. Nr. 28.
41. Linden, Über Fünftagefieber. Berliner klin. Wochenschr. 1916. Nr. 44 u. 1918. Nr. 18.
42. Ludwig, Febris palustris remittens. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 13.
43. Meyer, Typhus oder Fünftagefieber? Deutsche med. Wochenschr. 1917. Nr. 38.
44. Moltrecht, Beiträge zur Kenntnis des Füuftagefiebers. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 30.
45. Mosler. Das wolhynische Fieber. Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 42.
45a. — Die Beziehungen des wolhynischen Fiebers zu anderen Krankheiten. Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therap. 1918. Bd. XXII.
46. Müller, Sitzung des Nürnberger ärztlichen Vereins vom 9. März 1916. Ref. in Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 11 u. 36.
47. Munk und da Rocha-Lima, Klinik und Ätiologie des sog. wolhynischen Fiebers (Werner-Hissche Krankheit). Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 42 u. 44.
48. Mc-Nee, Renshaw und Brunt, Schützengrabenfieber (Trench-fever). Brit. med. Journ. 15. Februar 1916; ref. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 21.

49. Oppenheim, Über Erkältungskrankheiten im Felde, insbesondere das sog. Fünftagefieber. Med Klin. 1917. Nr. 6.
50. Pagenstecher, Zur Frage des wolhynischen Fiebers. Deutsche med. Wochenschrift. 1918. Nr. 9.
51. Pritzi, Über Schmerzen in den Beinen, besonders im Unterschenkel, bei im Felde stehenden Soldaten. Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 10.
52. Queckenstedt, Über leichteste Typhuserkrankungen, insbesondere Periostitis typhosa bei Geimpften. Zeitschr. f. klin. Med. 83. 1916. Heft 5 u. 6.
53. Richter, Zur Kenntnis des wolhynischen Fiebers. Berl. klin. Wochenschr. 1917. Nr. 22.
54. — Die Behandlung des wolhynischen Fiebers mit Collargol. Therap. d. Gegenw. 1917. Heft 3.
55. Riemer, Beitrag zur Frage des Erregers des Fünftagefiebers. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 3.
56. Roos, Erfahrungen bei fieberhaften Kriegskrankheiten, besonders bei Fünftage- (wolhynischem) Fieber. Med. Klin. 1917. Nr. 39.
57. Rumpel, Über periodische Fieberanfälle bei Kriegern aus dem Osten. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 22.
58. Sachs, Beiträge zur Kenntnis des „Fünftagefiebers" (Febris wolhynica). Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 46.
59. Seeliger, Über eine Abänderung der Conradi-Kayser'schen Gallenanreicherungsmethode. Ebenda. 1918. Nr. 18.
60. Sittmann, Zur Frage der Schienbeinschmerzen. Ebenda. 1916. Nr. 32.
61. Scheube, Zwei Fälle von Fünftagefieber. Ebenda. 1916. Nr. 48.
62. Schilling, Periodisches Fieber. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 2.
63. Schittenhelm und Schlecht, Über das wolhynische oder Fünftage-Fieber und eine Gruppe ungeklärter Fieber. Ebenda 1917. Nr. 41.
64. — — Die wichtigsten Ergebnisse aus der Pathologie und Therapie der Kriegsseuchen. Reichs-Medizinalkalender 1918. 1. Beiheft.
65. — — Über eine grippeartige Infektionskrankheit (Pseudogrippe). Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 3.
66. Schmidt, Blutbefunde beim Fünftagefieberkranken. Deutsche med. Wochenschrift. 1917. Nr. 22.
67. v. Schrötter, Über namentlich in den Unterschenkeln lokalisierte Schmerzen nach Beobachtungen im Frontbereich. Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 7.
68. Schwinge, Zur Frage des Fünftagefiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 48.
69. Stephan, Kritische Beiträge zur Frage der Ostitis bei Kriegsteilnehmern. Ebenda. 1916. Nr. 48.
70. Stiefler und Lehndorff, Das Ikwafieber. Med. Klin. 1916. Nr. 34.
71. Stintzing, Über Febris quintana. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 5.
72. Stransky, Zur Feldneuritis. Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 9.
73. Strisower, Experimentelle und klinische Beiträge zur Febris quintana. Münchner med. Wochenschr. 1918. Nr. 18.
74. Stühmer, Über eine akute Erkrankung, welche mit Rückfallfieber ähnlichen Temperatursteigerungen, Schmerzhaftigkeit und Knochenhautödem der Schienbeine verläuft. Ebenda. 1916. Nr. 32.
75. — Periodisches Fieber II. Ebenda. 1917. Nr. 11.
76. — Über das „periodische Fieber". III. Ebenda. 1917. Nr. 13.
77. — Periodisches Fieber. IV. Ebenda. 1917. Nr. 48.
78. Thörner, Zur Kenntnis des Fünftagefiebers. Ebenda. 1916. Nr. 50.
79. Töpfer, Zur Ursache und Übertragung des wolhynischen Fiebers. Ebenda. 1916. Nr. 42.
80. — Berliner vereinigte ärztliche Gesellschaft. 23. Februar 1916. Ref. in Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 11.
81. — Ursache und Übertragung der Kriegsnephritis. Med. Klin. 1917. Nr. 25.
82. Weitz, Über zwei Fälle von Fünftagefieber. Ebenda. 1916. Nr. 25.

83. Werner, Über rekurrierendes Fieber (Recurrens?) mit Fünftageturnus, Fünftagefieber, aus dem Osten. Vortrag a. d. kriegsärztl. Tagung in Warschau. 17. Januar 1916. Münchner med. Wochenschr. 1916. Nr. 8 u. 11.
84. — Ärztlicher Verein in Hamburg. 7. März 1916. Ref. in Berliner klin. Wochenschrift. 1916. Nr. 19.
85. — Sitzung der Berliner med. Gesellsch. vom 10. Februar 1917. Ebenda. 1917. Nr. 6.
86. — Zur Geschichte der Febris quintana. Münchner med. Wochenschr. 1917. Nr. 4.
87. Werner, Die Beziehungen des Rückfallfiebers zur Febris quintana. Ebenda. 1918. Nr. 12.
88. Werner und Benzler, Zur Ätiologie und Klinik der Febris quintana. Ebenda. 1916. Nr. 21.
89. Werner, Benzler und Wiese, Zur Ätiologie des Fünftagefiebers. Ebenda. 1916. Nr. 38.
90. Werner und Haenssler, Über Fünftagefieber, Febris quintana. Ebenda. 1916. Nr. 28.
91. Werter, Über das Fünftagefieber (Febris wolhynica, His). Med. Klin. 1917. Nr. 38.
92. Wiese, Eine Gruppe ungeklärter Fieber. Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 14.
93. Zollenkopf, Eine neue, dem Wechselfieber ähnliche Erkrankung. Ebenda. 1916. Nr. 34.

Nach Drucklegung erschienen:

94. Schneyer, Behandlung des periodischen Fiebers mit Methylenblau. M. m. W. 1918. Nr. 25.
95. Burchard, Über den Nachweis von Veränderungen an den Schienbeinen beim Fünftagefieber. Med. Klin. 1918. Nr. 33.
96. Herzog, Beobachtungen beim sog. Fünftagefieber. Ebenda. 1918. Nr. 36.
97. Härpfer, Bakteriologische Untersuchungen bei Fünftagefieber. Ebenda. 1918. Nr. 23.
98. Gräfenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 24.
99. Du Mont, Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 23.
100. H. Oeller, Zur Lehre vom periodischen Fieber. D. A. f. klin. Med. 1918. Bd. 127. S. 363.

---

Anfang des Jahres 1916 wurde — zunächst im Osten — eine neue Krankheit beobachtet, welche durch perodisches Fieber und neuralgisch-rheumatische Beschwerden charakterisiert war. Die ersten Beschreibungen stammen von Werner und His, von denen der erstere die Bezeichnung „Fünftagefieber“ (Febris quintana remittens) der letztere die Bezeichnung „Wolhynisches Fieber“ (nach dem gehäuften Vorkommen in Wolhynien) wählte. Auch wir haben damals bereits in der Scharagegend derartige Krankheitsfälle gesehen und als besondere Krankheit erkannt, die sich von den Wernerschen Fällen mit paroxysmalem Typus durch die Wellenform ihres Fiebers unterschieden. In der Folge häuften sich die Veröffentlichungen, die rasch zur Anerkennung der neuen Krankheit führten. Sehr bald zeigte es sich, daß die Erkrankung nicht auf Wolhynien und die angrenzenden Gebiete des Ostens beschränkt war, daß sie vielmehr im ganzen Osten und auch im Westen gesehen wurde. Im Verlaufe des Jahres 1916 wurde dieselbe Krankheit unter allen möglichen anderen Namen wie „Ikwafieber, polnisches Fieber, Influenza polonica, russisches

Wechselfieber, Maasfieber" beschrieben. Engliche Ärzte (Mc. Ree, Renshow u. Brunt) berichteten über ein „Schützengrabenfieber" aus dem Westen. das zweifellos identisch ist mit dem wolhynischen Fieber. Auch unter der Bezeichnung Influenza wurden einschlägige Fälle beobachtet.

Während anfänglich nur typische Krankheitsbilder mit einheitlichem Charakter als wolhynisches oder Fünftagefieber bezeichnet wurden. wurde später die Begriffsbestimmung sehr erweitert und immer mehr unklare fieberhafte Zustände der Krankheit zugerechnet, die mit dem ursprünglichen Bild kaum mehr etwas gemeinsam hatten. Wir finden in der neueren Literatur unter der Bezeichnung wolhynisches oder Fünftagefieber Fiebertypen beschrieben und abgebildet, die zweifellos nicht dahin gehören. Zum Teil handelt es sich um Krankheitsbilder wie wir sie aus dem Osten als „Pseudogrippe" beschrieben haben, zum Teil gehören sie zu der Gruppe ungeklärter Fieber, über die wir gleichfalls bereits berichteten. Wie Goldscheider und Stephan haben auch wir bekannte Infektionskrankheiten, vor allem Paratyphus unter einem ähnlichen Bild (periodisches Fieber, Schienbeinschmerzen) verlaufen sehen.

Wir können uns daher bei der Darstellung des wolhynischen Fiebers nicht auf dieses allein beschränken, sondern müssen auch auf die anderen klinisch-diagnostisch abzugrenzenden neuen Krankheitszustände eingehen.

Das Krankheitsbild des wolhynischen Fiebers wurde durch klinische Beobachtungen abgegrenzt. Obwohl die Bakteriologie versuchte, eine scharfe diagnostische Umgrenzung zu schaffen, so muß man entschieden sagen, daß dieses bis heute noch nicht einwandfrei gelungen ist. Zwar werden von den verschiedensten Seiten Erreger beschrieben, deren Spezifität aber noch keineswegs sicher feststeht, und deren Nachweis sicher noch nicht zu einer klinischen Umgrenzung berechtigt.

Wie von jeher bei Aufstellung neuer Krankheitsbilder, so hat auch hier wieder die Klinik das erste Wort, und wir halten es für dringend notwendig, eine scharfe klinische Abgrenzung zu schaffen, damit nicht das wolhynische Fieber zu einem Sammelbegriff wird, der nur geeignet ist, Unklarheit zu schaffen.

## I. Wolhynisches oder Fünftage-Fieber (Febris neuralgica paroxysmalis s. undulans).

Im Abschnitt Epidemiologie werden wir auseinandersetzen, daß das sog. wolhynische Fieber in seinem Auftreten im Kriege nicht an bestimmte Länder gebunden ist und daß die Bezeichnung „wolhynisches Fieber" eigentlich nicht zutrifft. Ebensowenig stimmt die Bezeichnung „Febris quintana", wofür die außerordentliche Variabilität des Fiebers, wie wir sie eingehend beschreiben werden, ein Beweis ist. Charakteristischer wie der zeitliche Ablauf des Fiebers ist seine Form. Dazu kommt als zweites Charakteristicum der neuralgische Symptomenkomplex. Wir schlagen deshalb vor, die Krankheit in Analogie zu Febris recurrens und intermittens als „Febris neuralgica paroxysmalis sive undulans" zu bezeichnen.

### 1. Prodrome und Initialerscheinungen.

Die Erkrankung beginnt ohne Prodromalerscheinungen. Einzelne Autoren geben allerdings gewisse voraufgehende Beschwerden an, wie allgemeines Unbehagen und Schwere oder allgemeine Müdigkeit und ziehende Schmerzen in den Gliedern (Hasenbalg und Brasch), leichte Mattigkeit und Unwohlsein (Sachs). Die meisten Autoren aber betonen ausdrücklich, daß die Krankheit akut ohne jede Vorläufer einsetzt. Auch wir konnten an unserem Material niemals Prodromalerscheinungen feststellen, auch nicht bei solchen Fällen, bei denen erst nach einem längeren Aufenthalt im Lazarett — z. B. auf der chirurgischen Station — die Krankheit ausbrach, und bei denen also Prodromalerscheinungen der Beobachtung nicht gut hätten entgehen können. In den allermeisten Fällen setzte die Krankheit ganz acut ein. Vereinzelt sieht man allerdings, daß die ersten Attacken nur leicht verlaufen und erst allmählich an Intensität zunehmen. Es ist sehr wohl möglich, daß solche abortiven Erstlingsanfälle, bei denen es nur zu leichter Temperatursteigerung kommt, als Prodromalerscheinungen gedeutet worden sind.

Der Beginn der Krankheit ist gekennzeichnet durch plötzlichen, raschen Temperaturanstieg und Allgemeinerscheinungen, wie wir sie bei den meisten Infektionskrankheiten sehen: Mattigkeit, Abgeschlagenheit, Schwere in den Gliedern, Schmerzen im Kopf, die vielfach besonders in Stirn- und Augengegend lokalisiert werden. Gerade die letzteren Beschwerden, die meistens als dumpfer Druck in den Augenhöhlen oder in der Stirngegend beschrieben werden, betonen Werner und Hänßler, Stintzing, Goldscheider, Korbsch, u. a. Nicht selten tritt Schwindelgefühl hinzu (Brasch, Stintzing, Richter, Enderle). Vielfach stellen sich von vornherein rheumatische Beschwerden der verschiedensten Art und Lokalisation ein: Nacken-Rücken-Kreuzschmerzen, allgemeines Gliederreißen und diffuse Muskelschmerzen, mitunter auch Gelenkschmerzen, häufig auch Knochen- und Schienbeinschmerzen. His erwähnt ferner noch Brust- und Leibschmerzen.

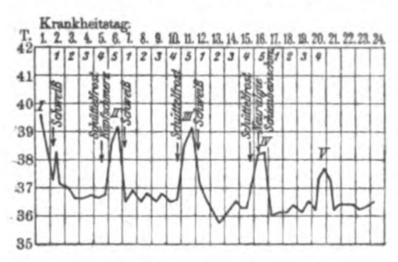
### 2. Fieber.

Für das charakteristischste Symptom des wolhynischen Fiebers sehen wir die Perodizität der Fieberattacken an. Welche der später zu erörternden Fiebertypen auch vorliegen mag, stets findet sich der periodische Ablauf der Fieberbewegung, sei er klar ausgesprochen, sei er auch nur angedeutet. Auf diese Periodizität legen auch Werner und His, Rumpel, Stintzing, Goldscheider, Jungmann, Munk und überhaupt die meisten Autoren, die über das wolhynische Fieber geschrieben haben, einen besonderen Wert.

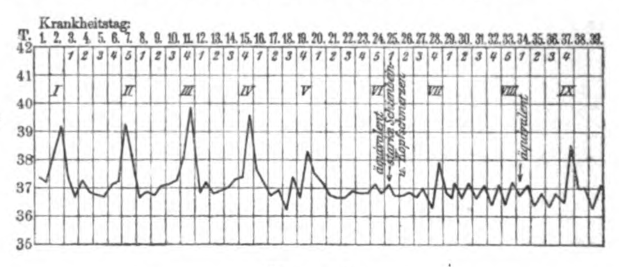
Weitaus die Mehrzahl aller wolhynischen Fieber präsentieren sich in Form zweier Grundtypen, der paroxysmal und der wellenförmig (undulierend) ablaufenden Fieberbewegung.

**Paroxysmaler Typus:** In den ersten Mitteilungen von Werner und His findet sich nur der paroxysmale Typus. Das Fieber beginnt plötzlich

und steigt ziemlich rasch auf 39—40°. Der Fieberanstieg ist begleitet von Frostgefühl, häufig auch Schüttelfrost (s. Kurve 1). Der Schüttelfrost ist kein so regelmäßiges Begleitsymptom des Fieberanstieges wie bei der Malaria. Es muß das besonders betont werden, da manche Autoren (z. B. Richter) angeben, daß in 100 Proz. der Fälle Schüttelfrost auftrete. Ebensowenig richtig ist aber die Angabe von Brasch u. a., daß nie Schüttelfrost, sondern nur Frösteln vorkomme. Unsere Erfahrungen decken sich mit denen von Goldscheider, Stintzing, besonders auch von Werner und Hänßler, wonach der Schüttelfrost besonders bei den ersten Attacken häufig ist, während er bei den späteren immer seltener wird. Mißt man die Temperatur stündlich, so findet man, daß bei einem Teil der Fälle der Anstieg jäh, ungefähr wie bei Malaria,

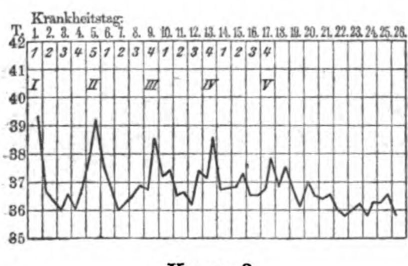



Kurve 1.



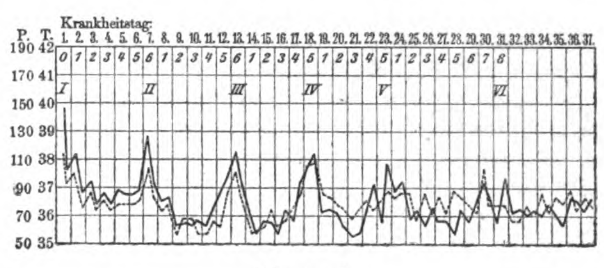

Kurve 2.

vor sich geht, daß in anderen Fällen aber der Kulminationspunkt des Fiebers erst nach mehreren Stunden erreicht wird. So verzeichnet auch Frese bei stündlicher Messung einen Anstieg der Temperatur, der 8—12—14 Stunden dauert. Goldscheiders Beobachtungen stimmen mit denen von Frese z. T. überein. Andere Kurven von Goldscheider zeigen jedoch steilen Verlauf, häufig auch ein recht zackiges An- und Absteigen. Er betont, daß die hochfieberhaften Anfälle naturgemäß steiler, die weniger hohen relativ flacher sind, während die subfebrilen einen sehr flachen Verlauf nehmen. Je nachdem der Anstieg der Temperatur rascher oder langsamer vor sich geht, wird es in einem Fall zu ausgesprochenem Schüttelfrost, im anderen höchstens zum Frösteln kommen. Dasselbe gilt für den Abstieg; auch hier finden sich jähe (kritische) oder langsam abfallende (lytische) Kurven, wobei im ersteren Falle nicht selten Schweißausbruch auftritt (s. Kurve 1).




Kurve 3.

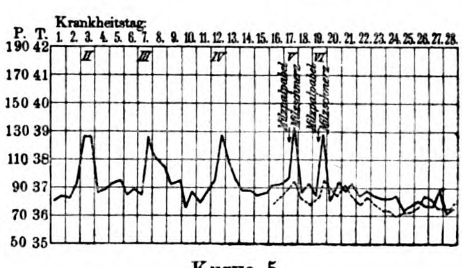
Die Dauer des Fiebers, die Basisbreite nach Werner, beträgt im allgemeinen 24—48 Stunden, wobei eine Höhe von 38—40° C, selten darüber erreicht wird (s. Kurve 1—3). Das Fastigium ist entweder kontinuierlich oder gezackt, worauf wir später noch zurückkommen.




Kurve 4.

Nach dem Abklingen des ersten Anfalles folgt nun bei typischen Fällen ein fieberfreies Intervall, in dem die Temperatur oft sogar subfebrile Werte zeigt. Wir haben Beobachtungen, wo sie bis auf 35,3—35,8° (Achselhöhle) heruntergeht (s. Kurve 4). Werner und Hänßler sowie Frese erwähnen gleichfalls Untertemperaturen. nach ersterem treten sie besonders auf hohe Anstiege hin auf, was jedoch nach unseren Erfahrungen keineswegs Vorbedingung ist. Nach einer Reihe von fieberfreien Tagen kommt es zu einem neuen ähnlichen Fieberanfall. Derartige Fieberanfälle können sich nun in großer Zahl über Wochen hinaus wiederholen. Wir haben häufig bis zu 21 Anfälle gesehen. His erwähnt bis zu 12, Brasch 14 Anfälle.

Die einzelnen Fieberanfälle sind von durchaus wechselnder Höhe sowohl bei den verschiedenen Fällen, wie auch untereinander bei demselben Patienten. Meist nehmen sie im Krankheitsverlauf allmählich an Höhe ab (s. Kurve 1, 3 u. 4). Doch kommt auch — allerdings seltener — zunächst das umgekehrte Verhalten vor (s. Kurve 2).

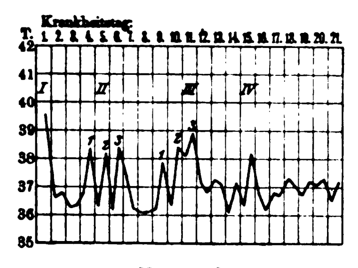



Kurve 5.

Der Beginn der einzelnen Fieberanfälle fällt sehr häufig in die Nachmittagsstunden.

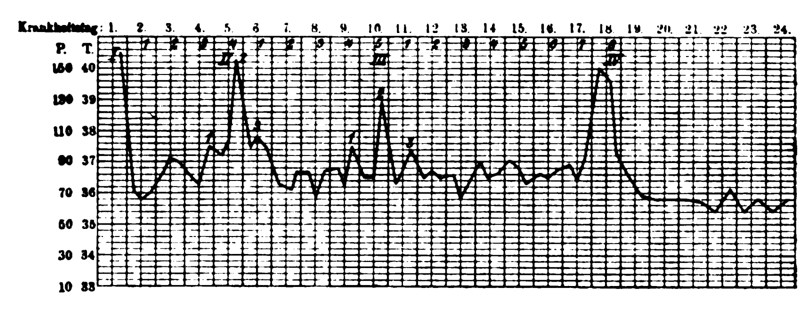
Werner beobachtete bei seinen ersten Fällen, daß der Fieberanfall an jedem fünften Tage (gemessen vom Gipfelpunkt des Fiebers) auftrat und nannte danach die Krankheit das „Fünftagefieber". Auch His erwähnte in seiner ersten Mitteilung, daß die Perioden meist fünf Tage dauern. Doch gab er gleichzeitig an, daß auch 4-bis 7-tägige Intervalle vorkämen. Auch wir besitzen eine größere Zahl von Beobachtungen, bei denen der Fünftagetypus deutlich ausgeprägt ist (s. Kurve 1). Doch sind nach unseren Erfahrungen die Intervalle durchaus nicht regelmäßig an diesen Fünftagetypus gebunden. Es kommen vielmehr — und das

ist häufiger der Fall — fieberfreie Zwischenstadien von 2—3 oder 5—6 Tagen, häufig noch kürzere oder längere Zwischenräume vor. Auch wechselt bei einem und demselben Patienten die Intervallzahl ganz unregelmäßig (z. B. Kurve 2—5 u. bes. 10). Werner und Hänßler haben in späteren Mitteilungen sich zu derselben Auffassung bekannt, indem sie von ante- und postponierendem Typus sprechen. Die meisten späteren Autoren betonen die Variabilität des Intervalles.



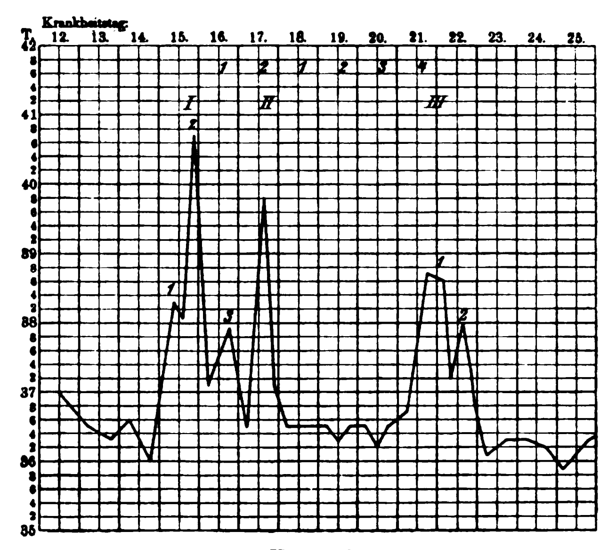
Kurve 6.

Wir haben oben schon erwähnt, daß der Gipfelpunkt der Anfallskurve kontinuierlich oder gezackt verläuft. Selbst bei der Continua finden sich, wie einstündige Messungen von Frese und Goldscheider sehr schön



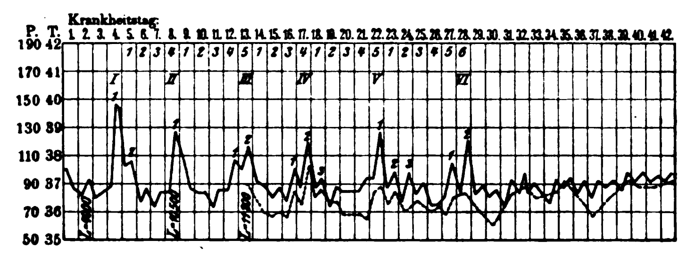
Kurve 7.

zeigen, leichtere Schwankungen. Oft aber sind die Remissionen so tief und langdauernd, daß sie auch bei mehrstündiger Messung zum



Kurve 8.

Ausdruck kommen. Es resultiert dann eine Doppelzacke (Kurve 9, Anfall III u. VI) oder auch eine dreizipfliche Form, wobei die einzelnen Zacken von gleicher Höhe sein können (s. Kurve 6 Anfall II.) oder aber eine Zacke prominiert (s. Kurve 6, Anfall III u. Kurve 8, Anfall I). Am häufigsten ist dies die mittlere, aber auch die erste und letzte können überragen. Die Remissionen erreichen dabei nicht selten normale Temperaturen (s. Kurve 6 II.). In anderen Fällen kommt wohl die Doppelzacke uud die Dreizackform dadurch zustande, daß vor dem eigentlichen steilen Anstieg der Kurve am Tage vorher und nachher eine leichte Temperaturerhebung als Vor- und Nachschwankung auftritt (s. Kurve 7, Anfall II u. III, Kurve 9, Anfall I, III, V u. VI). Derartige Kurven finden sich auch bei Werner, His, Korbsch, Moltrecht, Frese und vielen anderen.

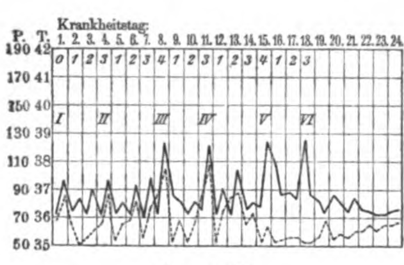



Kurve 9.

Der paroxysmale Typus des wolhynischen Fiebers hat noch eine weitere Eigentümlichkeit, die zuerst von Werner und Hänßler erwähnt wurde. Es handelt sich dabei um das Ausfallen einer Temperaturerhebung, während die übrigen klinischen Erscheinungen mit mehr oder weniger großer Heftigkeit auftreten. Werner und Hänßler bezeichneten diese Erscheinung als Äquivalente. Auch wir und andere konnten derartige Beobachtungen machen (s. Kurve 2, Anfall VI und VIII; Kurve 13, Anfall IV). Leichte subfebrile Schwankungen begleiten diese Äquivalente und es ist sehr wohl möglich, daß öfter ähnlich wie bei der Malaria die eigentliche Temperaturerhöhung in eine Zeit fiel, wo nicht gemessen wurde. Derartige Fehlerquellen kennen wir ja zur Genüge von der Malaria, und es bedarf einer Tag und Nacht fortgesetzten zweistündlichen Messung, um den wirklichen Fieberverlauf aufzudecken. Aus den ausgezogenen Kurven von Frese kann man z. B. ersehen, daß der Gipfelpunkt der Kurven nachts gegen 1 Uhr erreicht wird. Abortiv verlaufende Fieberbewegungen müßten somit bei nur 2 maliger Messung in 24 Stunden der Beobachtung entgehen. Auch Mosler verlangt eine wenigstens 6 mal tägliche Temperaturmessung unter Hinweis darauf, daß sonst Temperatursteigerungen der Beobachtung entgehen können.

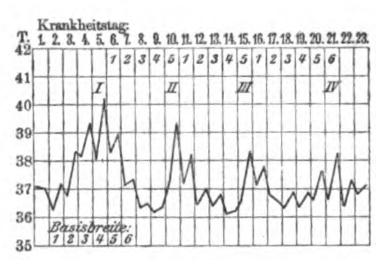
**Undulierender Typus.** Weniger auffällig und nicht ganz so häufig wie die paroxysmale Form ist der undulierende Fieberverlauf, obwohl auch er durch Anlagerung von Vor- und Nachschwankungen aus dem

paroxysmalen Typ sich entwickelt (siehe z. B. das Bild der Kurve 9 und 10). Man darf diesen Fieberverlauf nicht als atypisch bezeichnen, wie wir bei unseren früheren Veröffentlichungen getan haben; er ist vielmehr dem paroxysmalen völlig gleichwertig und ebenso typisch wie das paroxysmale Fieber.



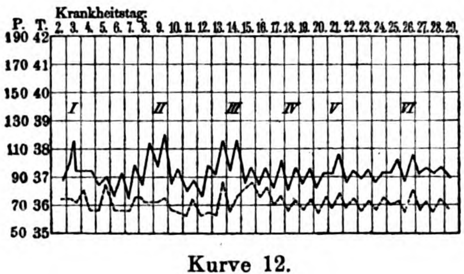

Kurve 10.

Die Wellenform des Fiebers zeichnet sich dadurch aus, daß die Temperatur langsam mit mehr oder weniger starken Remissionen über

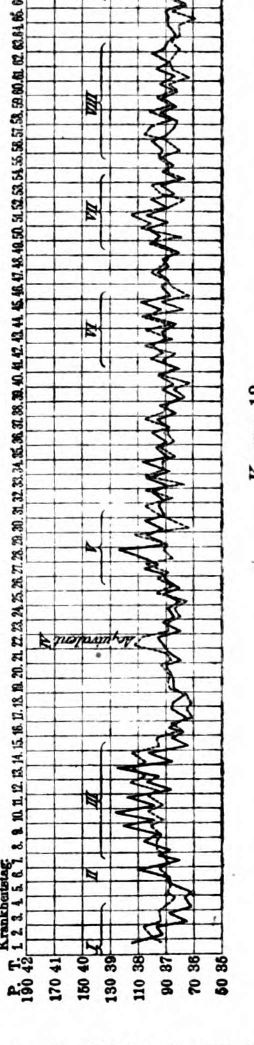



Kurve 11.

mehrere Tage staffelförmig ansteigt und abfällt, um dann nach einem oder mehreren fieberfreien oder nahezu fieberfreien Tagen in derselben



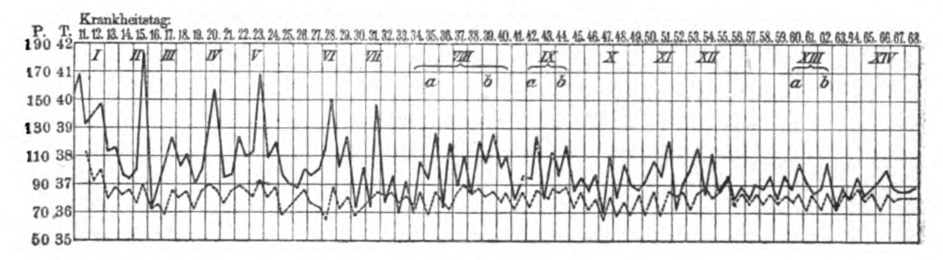

Kurve 12.




Kurve 13.

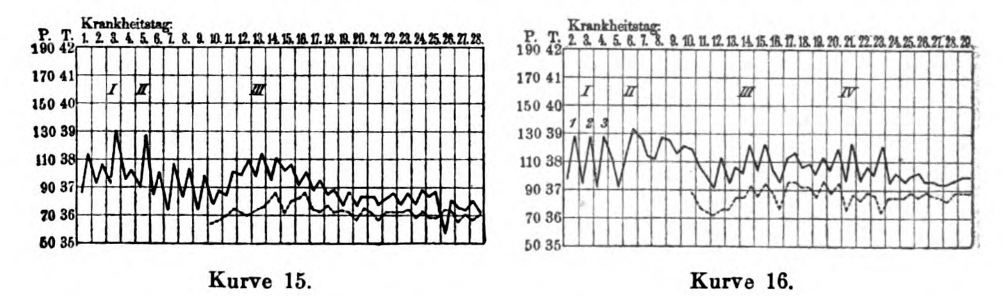
Weise wieder anzusteigen. Zuweilen finden sich in der Mitte der Welle mehrere nahezu gleichhohe Zacken, in anderen Fällen prominiert eine mittlere Zacke erheblich (s. Kurve 11, 12 und 13). Die maximale Erhebung ist in der Regel geringer als bei der paroxysmalen Form

und der Gipfelpunkt erreicht selten 39⁰. Die Basisbreite der Welle ist 4 bis 7 bis 10 Tage, das Intervall wie bereits bemerkt entsprechend gekürzt. Schüttelfrost und Schweißausbruch fehlen. Die klinischen Erscheinungen sind dieselben wie bei der paroxysmalen Form, halten aber entsprechend der langen Dauer der Welle auch länger an. Die Wellen folgen sich nicht selten, vom Gipfelpunkt gemessen in ziemlich gleichen Abständen, so daß auch hier ein gewisser regelmäßiger Turnus und die Periodizität gewahrt ist. Im Intervall kann die Temperatur normal oder subnormal oder subfebril sein. Über die Wellenform ist merkwürdigerweise relativ wenig geschrieben worden, wenn auch in den Publikationen sich hin und wieder eine Kurve abgebildet findet, die hierher gehört (z. B. bei: Rumpel, Roos, vielleicht auch Korbsch, Goldscheider). Wir hatten diesen Typus vor dem paroxysmalen schon 1915 gesehen und ihn sofort als gleichwertig mit dem paroxysmalen erkannt. Werner, der dies zuerst bestritt, hat mit Hänßler in einer späteren Publikation gleichfalls undulierenden Typus des wolhynischen Fiebers beschrieben. Es scheint dies aber die einzige direkte Erwähnung dieser Form in der Literatur zu sein.




Kurve 14.

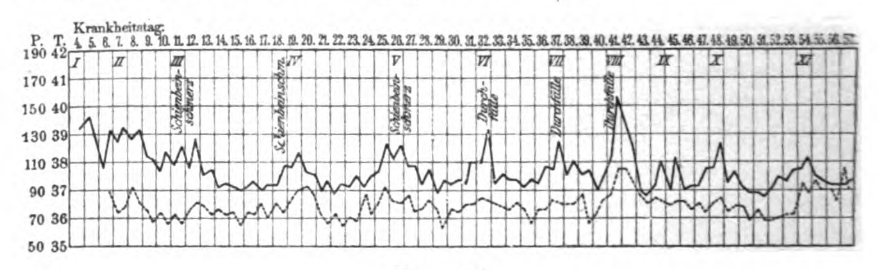
**Gemischte Fieberformen.** Es gibt eine Reihe wolhynischer Fieber, bei denen der Fieberverlauf alle möglichen Kombinationen und Übergänge des paroxysmalen und undulierenden Typus zeigt (s. Kurve 14, 15 und 16). So wechseln einerseits typische paroxysmale Fieberbewegungen mit der Wellenform ab und andererseits variieren die einzelnen




Kurve 15. Kurve 16.

Fieberbewegungen der Kurve untereinander bezüglich Ausdehnung und Höhe in weitestem Maße. Indem bald kurze und lange, bald niedere und hohe Wellen, unterbrochen durch einzelne paroxysmale Erhebungen

mit einer oder mehreren Zacken miteinander abwechseln, gewinnt die Fieberkurve nicht selten zunächst den Eindruck des Uncharakteristischen, zumal die Temperatur im Intervall vielfach nicht völlig zur Norm zurückkehrt. Bei genauerer Analyse wird aber auch hier ein gewisser periodischer und intermittierender Typus des Fiebers gewahrt. Daß es sich hierbei tatsächlich um eine Variante des typischen Fieberablaufes handelt, geht einerseits daraus hervor, daß diese Mischform einer typischen paroxysmalen oder undulierenden Form vorangeht oder noch häufiger folgt, und daß andererseits der das Fieber begleitende klinische Symptomenkomplex die charakteristischen Merkmale des wolhynischen Fiebers, vor allem die neuralgischen Symptome aufweist. Diese Form deckt sich wohl mit dem von Jungmann und Kuczinski als septische Form bezeichneten Typ (s. Kurve 14)*).




Kurve 17.

Mitunter begegnet man wolhynischen Fiebern, bei denen in den ersten Tagen eine scheinbare Continua mit Remissionen besteht, die dann in den paroxysmalen oder wellenförmigen Verlauf resp. deren Mischform übergeht. Wegen der Wichtigkeit der Erklärung solcher scheinbarer Atypien, die leicht zu Verwechslung mit Typhus führen können, fügen wir die Krankengeschichte eines hierher gehörigen Falles ausführlich an (Kurve 17).

Fl., O. 43 Jahre alt.

Anamnese: Vor dem Kriege stets gesund. 5. II. bis 21. III. 1917 Blasenleiden. Beginn der jetzigen Erkrankung am 30. V. 1917 mit Leib- und Kreuzschmerzen.

Am 2. VI. kamen starke Kopfschmerzen hinzu. Dabei fühlte er sich außerordentlich matt. Er meldete sich krank, wurde zunächst 2 Tage im Revier behandelt und dann einem Feldlazarett überwiesen.

Lazarettaufnahme am 4. VI. 1917. Subjektive Klagen: Allgemeine Mattigkeit, zeitweise starke Kopfschmerzen, Schmerzen in der linken Kreuzgegend und mäßige Schmerzen im ganzen Leib.

Befund: Kräftig gebauter Mann in gutem Ernährungszustand mit blasser Gesichtsfarbe. Kein Exanthem, keine Roseola, keine Ödeme.

Kopf: nirgends besonders klopfempfindlich. Nervendruckpunkte nicht empfindlich. Augen o. B.

Mund- und Rachenorgane o. B. bis auf weißlich belegte Zunge.

Hals- und Nackendrüsen nicht vergrößert.

---

*) In dieser Kurve entstehen die Wellen VII und VIII vielleicht durch Zusammenfließen zweier mehrzipfliger paroxysmaler Erhebungen (a und b), ein Vorgang, der wohl auch bei der Kurve 12 mehrfach angenommen werden kann.

Brustorgane: Lungengrenzen an regelrechter Stelle, gut verschieblich, reines vesiculäres Atmen, keine Nebengeräusche. Herzdämpfung regelrecht, Töne rein.

Bauch überall weich, leicht druckempfindlich. Dasselbe auch bei Druck in die linke Nierengegend.

Milz perkussorisch vergrößert, nicht palpabel.

Extremitäten o. B. Reflexe o. B.

Urin: Album. +, im Urin vereinzelte Erythro- und Leukocyten, einzelne Cylinder.

Stuhl regelrecht.

5. VI. Fieberverlauf s. Kurve 16. Erythrocyten 5300000, Leukocyten 8300, Stuhl breiig.

6. VI. (8. Krankh.-Tag.) Temperatur gleichmäßig erhöht (s. Kurve 17), dauernd Kopfschmerzen und Schmerzen im Kreuz, besonders links. Zeitweise Schweiße.

8. VI. (10. K.-T.) Urin frei von Alb. Temperatur niedriger (s. Kurve 17). Stuhluntersuchung auf Typhus negativ.

9. VI. Seit heute klagt Patient über Schmerzen an der Innenseite beider Unterschenkel. Äußerlich ist hier nichts Krankhaftes nachweisbar. Druck auf die innere Schienbeinkante ist stark schmerzhaft.

13. VI. Temperatur fast normal (s. Kurve 17 = 15. K.-T.). Allgemeinbefinden wenig gestört. Die Schmerzhaftigkeit der inneren Schienbeinkanten besteht fort.

16. VI. Wiederansteigen der Temperatur (18. K.-T. s. Kurve 17). Schienbeinschmerz.

20. VI. (22. K.-T.) Temperatur normal. Gutes Allgemeinbefinden.

24. VI. (26. K.-T.) Unter erneutem Temperaturanstieg auf 38,5° C. Steigerung der Schmerzen in den Schienbeinen; auch Wadenmuskulatur stark druckempfindlich.

30. VI. (32. K.-T.) Temperaturanstieg auf 39,1°. Kopfschmerzen und starke Schmerzen in den Schienbeinen. Brust- und Bauchorgane o. B. Durchfall: 6 dünne, hellgelbe Stühle ohne Blut und Schleim.

5. VII. (37. K.-T.) Anstieg der Temperatur unter Kopfschmerzen; erneut leichte Durchfälle.

7. VII. Wohlbefinden; kein Durchfall mehr.

9. VII. (41. K.-T.) Erneuter steiler Temperaturanstieg auf 40,3°. Dabei erneut leichter Durchfall (3 Stühle). Die Schienbeinschmerzen haben nachgelassen, sind auch bei diesem Anfall nicht stärker geworden.

11. VII. (43. K.-T.) Temperatur wieder normal; noch leichter Durchfall.

14. VII. Gutes Befinden. 2 Stunden außer Bett.

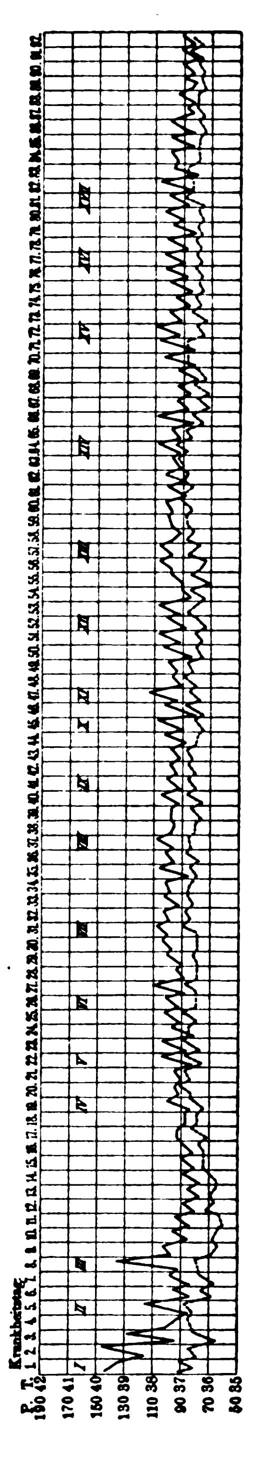
16. VII. (48. K.-T.) Erneuter Temperaturanstieg. Blut auf Malaria negativ. Stuhl auf Ruhr negativ.

18. VII. Fieber abgeklungen. Steht mehrere Stunden auf. Blut auf Malaria negativ.

27. VII. Außer leichten subfebrilen Schwankungen Temperatur normal. Wohlbefinden.

Über die Diagnose kann bei der im schließlichen Ablauf typischen Kurve (s. Kurve 17) und dem charakteristischen Krankheitsbild kein Zweifel sein. Die erste 10tägige Fieberperiode mit dem relativ langsamen Puls ließ zunächst die Diagnose Typhus stark in Betracht ziehen; bei genauer Betrachtung dieser initialen Fieberperiode zeigt sich jedoch, daß sie einen unverkennbar undulierenden Typ aufweist, wo aber das Wellental jeweils nur kurz angedeutet ist und niemals auf die normale Temperaturhöhe herabgeht. Es kann also eine Continua vorgetäuscht sein durch eine Aneinanderreihung derartiger abgekürzter Wellen.

Andererseits kann eine kurze initiale, remittierende Continua zustandekommen durch den Beginn des Fiebers mit einem mehrfach gezackten Paroxysmus. Vielleicht ist in dieser Weise die von Jungmann und Kuczinski (Lit.-Verz. Nr. 32, Kurve 1) abgebildete Kurve zu erklären. Endlich kann ein Patient an dem Tage zur Beobachtung kommen, wo eben die Höhe einer längeren Fieberwelle erreicht wird, deren Wellenberg mehrere Tage gezackt verläuft, um dann lytisch abzufallen (s. Kurve 18). Solche Kurven von wolhynischem Fieber haben Jungmann und Kuczinski als typhoide Form bezeichnet.



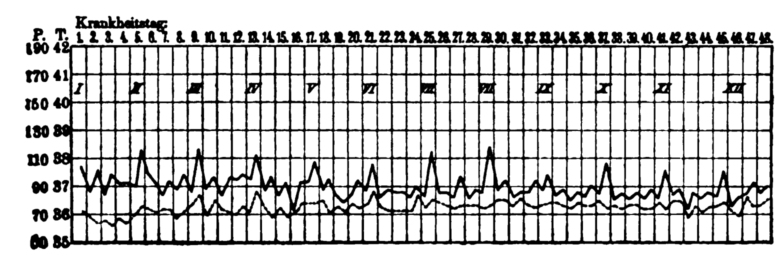
Kurve 18.

Die Einführung der Begriffe typhoide und typhoid-septische Fieberformen können wir nicht befürworten, da sie leicht falsche Vorstellungen hervorrufen. Sie erklären sich, wie wir oben ausführten, durchaus im Rahmen der für das wolhynische Fieber charakteristischen Fiebertypen und bedürfen keiner besonderen Bezeichnung. Wir stehen in dieser Beziehung vollständig auf dem Standpunkt Goldscheiders, der die Benennung „typhoide Form“ gleichfalls ablehnt; andererseits sehen wir keinen Grund ein, sie, wie es Goldscheider tut, als atypische Form zu bezeichnen. Auch Munk lehnt die Jungmannsche Einteilung ab.

Wenn man die von uns als Pseudogrippe bezeichnete Krankheit, die sicher mit dem wolhynischen Fieber nichts zu tun hat und auf die wir später noch zurückkommen, nicht kennt, so können zweifellos leicht Verwechslungen dieser Erkrankung mit sog. initialtyphoiden Anfangsformen und mit wolhynischem Fieber, das abortiv verlaufen würde, vorkommen. Es entzieht sich unserer Beurteilung, ob nicht manche Kurven in den vorliegenden Abhandlungen z. B. von Jungmann und Kuczinski (Nr. 31, Kurve 2, 3 und 5) und Goldscheider (Nr. 21, Kurve 6) und andere Pseudogrippen gewesen sind. Es sind vielleicht nur abgekürzte Kurven abgebildet und es fehlen leider Angaben über die dazugehörigen Krankengeschichten. Sind die genannten Kurven von Jungmann und Kuczinski vollständige Reproduktionen, bei denen der weitere Verlauf fieberfrei ist, und gehören sie zu der von ihnen vorne bei Besprechung der Symptomatologie

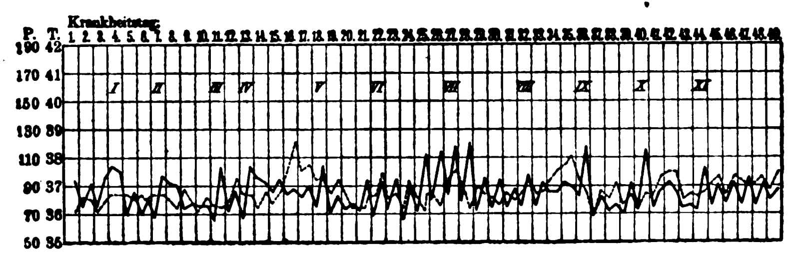
als strittig bezeichneten Gruppe von Fällen, so sind es zweifellos Fälle von Pseudogrippe und nicht von wolhynischem Fieber. Sicher scheint es uns, daß Pagenstecher fälschlicherweise die Pseudogrippe unter das wolhynische Fieber einrechnete.

**Rudimentäre Form und Ausgang des Fiebers.** Hierher gehören solche Fälle, bei denen sich die Fieberanfälle in subfebriler Höhe bewegen, wobei sie gleichwohl eine deutliche periodische Anordnung, sei es in Einzelerhebung oder in Wellenform, erkennen lassen (s. Kurve 18 von Anfall IV ab, Kurve 19, 20, 21 und 22). Dabei können die subfebrilen Bewegungen ab und an unterbrochen werden durch einen höheren Anstieg, und die Kurve hat, wie Goldscheider treffend angibt, trotz ihrer relativ geringen Höhe einen sehr unruhigen Charakter.




Kurve 19.

Auch Brasch, Jahn, Werner und Hänßler, Arneth u. a. erwähnen diese subfebrilen Anfälle und bilden ihre Kurven ab. Vor allem finden wir sie bei Jungmann und Kuczinski, Munk und da Rocha-Lima eingehend besprochen. Ob es überhaupt eine von vornherein rudimentär verlaufende Form von wolhynischem Fieber gibt, ist wohl schwer zu entscheiden, da vielfach die ersten Anfälle ambulant oder

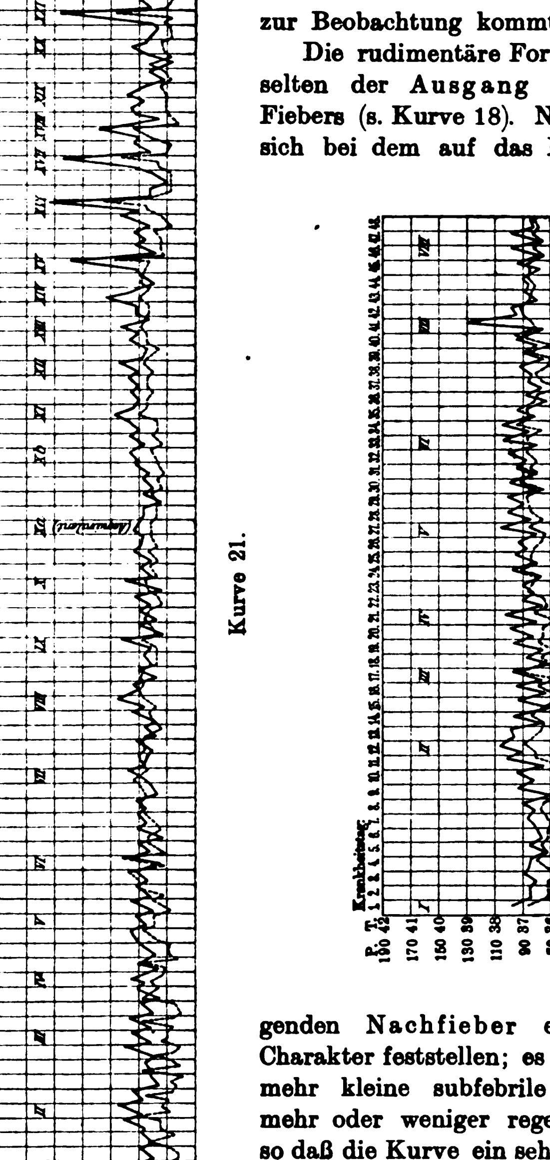



Kurve 20.

in einem Revier abgemacht werden, wo eine genaue Beobachtung nicht durchgeführt werden konnte. Die Tatsache, daß bei vielen Fällen mit rudimentärem Charakter ein gut beobachtetes typisches Fieber voranging, so daß der rudimentäre Schluß gewissermaßen als unregelmäßiges Nachfieber aufgefaßt werden muß, spricht dafür, daß die idiopathische rudimentäre Form nicht sehr häufig ist. Auch Jungmann und Kuczinski, Munk, Goldscheider, Mosler u. a. scheinen dieser Ansicht

zu sein. Es ist daher fraglich, ob es an sich richtig ist, eine besondere Gruppe des rudimentären wolhynischen Fiebers abzugrenzen, umsomehr als man auch den Übergang von rudimentärer in ausgesprochene Form beobachten kann (s. Kurve 20 und 21); dem praktischen Bedürfnis dürfte die Abgrenzung wohl entsprechen, da eben doch eine Reihe von Kranken erst und ausschließlich in diesem Stadium zur Beobachtung kommt.

Die rudimentäre Form ist also nicht selten der Ausgang eines typischen Fiebers (s. Kurve 18). Nicht immer läßt sich bei dem auf das Hauptfieber folgenden Nachfieber ein periodischer Charakter feststellen; es reihen sich vielmehr kleine subfebrile Schwankungen mehr oder weniger regellos aneinander, so daß die Kurve ein sehr unruhiges Bild bietet und allmählich in die Norm übergeht. Bei vielen wolhynischen Fiebern nehmen die Paroxysmen oder Wellen von



Kurve 21.

Kurve 22.

einem Anfall zum anderen an Höhe und Länge ab, bis schließlich nur noch subfebrile Zacken den Anfall andeuten und schließlich auch diese mit den subjektiven Beschwerden verschwinden. Zuweilen hört bei paroxysmalem Typ plötzlich das Fieber nach einem typischen, ausgesprochenen Anfall auf, dem keine weiteren mehr folgen, und die Temperatur kehrt sofort zur Norm zurück.

**Rezidive.** Gelegentlich kommen Rezidive vor. So beschreibt Korbsch zwei Fälle, bei denen nach 17 und 20tägigem Intervall ein Rezidiv auftrat. Auch Bittorf bildet zwei Fieberkurven ab, bei denen die Annahme eines Rezidivs sehr wohl in Betracht zu ziehen ist, obwohl, wie er selbst bemerkt, auch eine Neuinfektion in Frage kommen kann. Ein weiteres Rezidiv wurde von Kayser beobachtet. Schwere und hartnäckige Rückfälle sah Mosler relativ häufig, besonders auch im Anschluß an leichtere körperliche Anstrengungen. Wir selbst sahen einen Fall, der gleichfalls als Rezidiv gedeutet werden kann, wo nach wochenlangem rudimentärem Verlauf plötzlich wieder typische Paroxysmen einsetzten (s. Kurve 21).

### 3. Neuralgisch-rheumatische Symptome.

Nächst dem periodischen Fieberablauf gehören neuralgisch-rheumatische Symptome zu den typischen Begleiterscheinungen des wolhynischen Fiebers. Sie dokumentieren sich als Schmerzen in den Knochen, Muskeln und seltener in den Gelenken, ohne daß als deren Ursache entzündliche Erscheinungen aufzuweisen wären.

Besonders charakteristisch sind Schienbeinschmerzen, die als reißend, bohrend und ziehend beschrieben werden. Sie wechseln in ihrer Intensität und können zuweilen namentlich nachts im Anfall so heftig sein, daß selbst der Druck der Bettdecke unerträglich ist und stärkere Narkotica angewandt werden müssen. Sie können sofort mit dem ersten Fieberanfall einsetzen, häufig stellen sie sich aber auch erst bei der zweiten oder einer späteren Fieberattacke ein. Mitunter kann das Symptom dem Fieberanfall auch kürzere Zeit vorangehen und ihn ankündigen. Bei den späteren Anfällen nehmen sie allmählich an Intensität parallel mit dem Fieber ab. Vielfach sind die Schmerzen in dem fieberfreien Intervall nicht vorhanden, so daß die Patienten sich durchaus gesund und wohl fühlen. In anderen Fällen bleiben sie im Intervall in geringer Stärke bestehen, um mit dem Fieberanfall wieder anzuschwellen. Die Schienbeinschmerzen, wie auch andere neuralgisch-rheumatische Symptome sind zuweilen konstanter wie das Fieber, indem dieses ausfallen kann, während die Schmerzen den Anfall deutlich markieren (Äquivalent). Wie weit allerdings sich im Einzelfall bei mehrstündlicher Messung doch noch eine rasch abklingende Fiebersteigerung einstellen würde, müssen wir in solchen Fällen dahingestellt sein lassen.

Besonders häufig werden die Schmerzen in die Tibiakanten, vor allem die inneren, und die Muskelansätze lokalisiert; zuweilen ist das

ganze Schienbein schmerzhaft, oder nur Teile desselben, z. B. die untere Hälfte. Gleichzeitig besteht vielfach eine ausgesprochene Druckempfindlichkeit der Tibia und zwar weniger beim Beklopfen als beim Streichen längs der Kanten. Die Affektion ist immer symmetrisch. Zuweilen sind es ganz circumscripte Punkte an der Tibiakante, auf die von den Kranken die Schmerzen lokalisiert werden und die bei Abtasten der Tibia ganz besonders druckempfindlich sind.

Dieser Schienbeinschmerz ist sicher eines der wichtigsten und häufigsten klinischen Symptome. In unserem Material finden wir ihn mit 60 bis 70 Proz. verzeichnet. Seit den Veröffentlichungen von His und Werner sind die Schienbeinschmerzen immer als ein Begleitsymptom beschrieben worden. Besonders hervorgehoben sind sie von Kraus und Citron, die sie in den Mittelpunkt des Krankheitsbildes stellten und nach ihnen die Krankheit benannten (Ostitis bei Kriegsteilnehmern). Als besonders typisch für das wolhynische Fieber bezeichnen sie Korbsch, Brasch, Sachs, Stintzing u. a. Andere Autoren leugnen die souveräne Bedeutung der Schienbeinschmerzen, z. B. Munk, Goldscheider, Arneth u. a. und stellen ihren Wert auf eine Stufe mit den übrigen neuralgisch-rheumatischen Symptomen. Schließlich wird von einigen Autoren darauf hingewiesen, daß die Schienbeinschmerzen auch bei anderen Infektionskrankheiten auftreten, z. B. von Stephan bei Paratyphus B, Sittmann, Queckenstedt bei Impftyphus, ferner von Dorendorf bei Fleckfieber. Auch wir sahen wiederholt Schienbeinschmerzen bei anderen Infektionskrankheiten (z. B. Typhus, Paratyphus, Malaria, Recurrens, epidemischem Ikterus u. a.) Sie sind hier aber zweifellos relativ selten. Andererseits vermißten wir sie bei 30 bis 40 Proz. der Patienten mit wolhynischem Fieber. Trotzdem sind wir der Meinung, daß sie für die überwiegende Mehrzahl der Fälle neben dem Fieber das charakteristischste Symptom des wolhynischen Fiebers darstellen. Aber selbstverständlich läßt sich das Symptom nur in Verbindung mit dem ganzen Krankheitsbild verwerten, und es darf nicht jeder Fall mit Schienbeinschmerzen kurzerhand als Fünftagefieber angesehen werden. Es sei hier noch auf die Häufigkeit der Schienbeinschmerzen bei Soldaten nach größeren Marschleistungen hingewiesen, wie sie z. B. Franz und Groth beschreiben.

Über die Natur der Schienbeinschmerzen gehen die Ansichten sehr auseinander. Kraus und Citron, Weitz, Stintzing, Stühmer halten sie für die Folgen einer Ostitis resp. Periostitis. Die ersteren geben an, daß der Unterschenkel in der unteren Hälfte oft diffus geschwollen sei, daß auch umschriebene periostale Schwellungen nachweisbar seien. Im Röntgenbild sollen sich unscharfe Zeichnung oder periostale Verdickung des Tibiarandes und eine Verdünnung der Tibiacompacta sowie Rarefizierung der Knochenbälkchen finden. Cassirer spricht dagegen von einer Verdichtung der Compacta im Röntgenbild. Diese Gegensätzlichkeit der Röntgenbefunde läßt doch sehr an ihrer Spezifität für wolhynisches Fieber zweifeln. Auch Stintzing spricht von einer Schwellung und leichten Ödemen. Goldscheider, Jung-

mann und Fleischmann lehnen die Annahme einer Ostitis resp. Periostitis ab und auch Munk, Kayser und Enderle konnten röntgenologisch nichts Abnormes am Periost und Knochen finden. Burchard hält die im Röntgenbilde mancher Wolhyniker nachweisbare Periostitis nicht für spezifisch, durch das wolhynische Fieber bedingt, da die Periostitis auch sonst bei fieberfreien und an anderen fieberhaft erkrankten Soldaten oft gefunden wird. Wir selbst haben uns zu der Frage (l. c.) ausführlich geäußert. Wir konnten niemals Anhaltspunkte für eine Ostitis oder Periostitis finden, sind vielmehr der Meinung, daß der Tibiaschmerz auf eine erhöhte Reizbarkeit peripherischer Nerven in ihren feinsten Verzweigungen zurückzuführen ist. So stellt sich uns der Tibiaschmerz als ein neuralgisches Symptom dar. Auch andere Autoren nehmen eine rein nervöse Ursache an (Goldscheider, Jungmann und Kuczinski, v. Schrötter, Stransky, Sachs, Mosler). Wir werden weiter unten auf die Erklärung der Schienbeinschmerzen nochmals zurückkommen.

Neben den Schienbeinschmerzen oder auch ohne diese kommen beim wolhynischen Fieber meist noch Schmerzen der verschiedensten Lokalisation vor, denen gleichfalls große diagnostische Bedeutung zuzuschreiben ist. Einmal beschränken sich die Knochenschmerzen nicht auf die Tibia, sondern befallen mehr oder weniger häufig auch andere Knochen, so die Oberschenkel, die Oberarme, Radius und Ulna, auch die Fibula, sowie die Rippen und die Wirbelsäule.

Wir selbst konnten nicht selten Neuralgien im Nervus intercostalis XII beobachten. Die Kranken klagen über halbkreisförmig um den unteren Rand des Brustkorbs herumziehende Schmerzen, bald links, bald rechts, die in die Regio epigastrica des Unterleibs ausstrahlen. Sie werden dann oft als Milzschmerz oder ganz allgemein als Leibschmerz registriert, ohne daß ihre wahre Natur erkannt wird. Man kann jedoch bei genauerer Untersuchung feststellen, daß die Schmerzen dem Verlauf des N. intercostalis XII entsprechen. Öfter findet sich hier auch ausgesprochene Druckempfindlichkeit, und eine Sensibilitätsprüfung ergibt dann eine halbkreisförmige hyperalgetische Zone, die der Lage des Nerven entspricht. Derartige Fälle geben gelegentlich Verwechslungen mit Appendicitis. Vermutlich dürfte der von Gräfenberg veröffentlichte Fall, der vergeblich operiert wurde, in dieser Weise zu deuten sein. Als Illustration führen wir folgenden Fall an:

Sch. 21 J.

Anamnese: Am 25. V. plötzlich nachts Schüttelfrost und heftige Kopfschmerzen. Beschwerden und Fieber halten zwei Tage an. Am 29. V. wieder Kopfschmerzen und Fieber bis 39°. Am 30. V. treten Schmerzen im Rücken hinzu. Am 4. VI. wieder Fieber und Kopfschmerzen. Gleichzeitig treten Schmerzen in der linken Seite auf, die halbkreisförmig unter dem Rippenbogen herumziehen und auch rechts, wenn auch in geringerem Grade, vorhanden sind. Am 8. VI. treten mit dem Fieber Schienbeinschmerzen auf. Bei jeder Fieberattacke rechtsseitiger Stirnschmerz.

Befund: Druckempfindlichkeit des rechten Nervus supraorbitalis; es findet sich eine etwa dreieckige hyperalgetische Zone über dessen Austrittspunkt. Druckempfindlichkeit hinten unter der letzten Rippe, seitlich und vorne in der Regio hypochondrica und epigastrica, entsprechend etwa dem Verlauf des N. intercostalis XII; ebenda eine hyperalgetische Zone, die etwa 6 cm breit ist und halbkreisförmig verläuft. Schienbeine sind nicht druckempfindlich. Weder hier noch an anderen Orten Sensibilitätsstörungen. Keine Milzschwellung. Auch die übrigen Organe ohne Besonderheit.

Der weitere Verlauf ist typisch und unkompliziert.

Besonders häufig findet sich eine Schmerzhaftigkeit der Wadenmuskulatur sowohl spontan wie auf Druck. Darauf weisen auch Goldscheider, Stintzing, Munk, Jungmann und Kuczinski hin. Ferner wird über bohrende Schmerzen in den Oberschenkeln und in den Armen geklagt, oft in ganz bestimmten Muskelgruppen, besonders am Ansatz der Muskeln an die Knochen, oder über Nacken-, Schulter-, Rücken- oder Kreuzschmerzen sowie Schmerzen in der Brustmuskulatur. Die Leute fühlen sich wie zerschlagen und der Zustand erinnert nicht selten an denjenigen bei der Influenza. Jungmann und Kuczinski führen besonders den Muskelschmerz im Vastus, Deltoideus und in der Occipitalmuskulatur, in den Beugesehnen des Oberschenkels und in der Schienbeinmuskulatur an und betonen die große Ähnlichkeit mit dem echten Muskelrheumatismus. Manche Kranke klagen auch über Seitenstechen; Schmerzen in den Hypochondrien und Leibschmerzen gehören gleichfalls hierher.

Schließlich sind die allerdings selteneren Gelenkschmerzen zu erwähnen, die namentlich in Fuß- und Knie-, aber auch in andere Gelenke lokalisiert werden. Eine anatomische Ursache für die Schmerzen ließ sich nie ermitteln. Es fanden sich weder die Zeichen einer Myositis noch einer Arthritis, auch keine Veränderungen an der Kapselwand, wie sie Schwinge und Oppenheim gesehen zu haben meinen.

Die Auffassung, daß es sich bei all den verschiedenen Schmerzmanifestationen um neuralgische Erscheinungen handelt, wird gestützt durch den Befund am Nervensystem. Vor allem kann man häufig eine Druckempfindlichkeit von Nervenstämmen und Nervenaustrittsstellen konstatieren. Wir fanden häufig Druckempfindlichkeit des N. tibialis, gelegentlich des ischiadicus, der intercostales und supraorbitales. Auch andere Autoren erwähnen Nervendruckpunkte (Goldscheider, Brasch, Hasenbalg, Sachs, Fleischmann, Munk und Mosler). Von Intercostalneuralgien und Neuralgien anderer Gebiete berichten Brasch, Kayser und Richter; über Trigeminusdruckpunkte Buchbinder, Sachs, Richter und Mosler. Vielfach wird über Parästhesien berichtet, so von Brasch, Schwinge und Richter, der sie in 82 Proz. der Fälle gesehen haben will. Endlich werden auch typische Sensibilitätsstörungen angegeben. Stiefler und Lehndorff sprechen von Hyperästhesie im distalen Unterschenkelgebiet, Galambos und Rocek von Anästhesie, Analgesie und Thermanästhesie vom Knie bis zum Fußgelenk. Richter will segmentär angeordnete Zonen gefunden haben, Mosler hyperästethische

und hyperalgetische Zonen in segmentärer, resp. radikulärer, zuweilen auch peripherer Anordnung. (Rumpf, Oberschenkel, Waden, Stirn, nie an den oberen Extremitäten.) Cassirer beschreibt eine Neuritis der Cauda equina bei typischem wolhynischen Fieber. Die Sensibilitätsstörung trug einen eminent radikulären Charakter. Munk will auch vasomotorische Störungen in Form von Cyanosen gesehen haben, und endlich berichten er, sowie Kraus und Citron über lokalisierte Schweiße, besonders an den Unterschenkeln. Wir selbst konnten von den vielen genannten nervösen Erscheinungen anderer Autoren außer den Nervendruckpunkten in einem Teil der Fälle hyperalgetische Bezirke an den Unterschenkeln auch an der Stirn finden, die aber keine einheitliche Anordnung aufwiesen. Die Zonen lagen am Unterschenkel stets in der Längsrichtung über der Tibiafläche und darüber hinausgreifend; sie waren bald schmal, die Tibia nach der Seite kaum überschreitend, bald breit um den halben Unterschenkel beiderseits herumgreifend; sie reichten einmal bis über die Patella ins untere Drittel des Oberschenkels hinauf und über das Fußgelenk auf den Fußrücken herunter, das andere Mal waren sie nicht einmal in der ganzen Ausdehnung der Tibia nachweisbar. Es handelte sich stets nur um Hyperalgesie, während die übrige Sensibilität vollkommen intakt war. Wir betonen aber ausdrücklich, daß es sich nicht um ein konstantes Symptom handelt und daß die Anordnung keineswegs derart war, daß daraus auf einen segmentären resp. radikulären Typus geschlossen werden konnte. In vielen Fällen, die dann meist auch keine ausgesprochenen neuralgischen Schmerzen hatten, ließ sich überhaupt keine Sensibilitätsstörung nachweisen. Den verschiedentlich angegebenen Reflexanomalien, teils Steigerung, teils Herabsetzung können wir nach unseren Erfahrungen keine besondere Bedeutung beimessen. Wir fanden zwar im Fieberstadium mitunter die Reflexe schwer oder nicht auslösbar, sonst waren sie normal, oft aber lebhaft.

Wenn Richter auf Grund seiner Befunde von scheinbar segmentär angeordneten Sensibilitätsstörungen meint, daß das wolhynische Fieber eine Affektion der hinteren Wurzeln, resp. der Wurzeleintrittszone sei und von einer „Myelitis wolhynica" spricht, so können wir ihm darin nicht folgen. Auch Mosler und Cassirer diskutieren die Möglichkeit, daß die Ursache der von ihnen gefundenen Sensibilitätsstörungen in einer Affektion der hinteren Wurzeln zu suchen sei. Andrerseits spricht nach Mosler die von ihm ständig im Gebiet des ersten Trigeminusastes gefundene Hyperästhesie für den peripheren Charakter der Erkrankung.

Wir sind durchaus der Ansicht, daß es sich bei all den verschiedenen Schmerzen um den Ausdruck einer Affektion peripherer Nerven handelt und legen den hyperalgetischen Zonen um so weniger Bedeutung bei, als sie wenig ausgesprochen sind, keine typische Anordnung zeigen und es nie gelingt, andersartige Sensibilitätsstörungen nachzuweisen. Es kann sich also nicht um eine schwere Neuritis

handeln. Dem entspricht auch, daß nie Motilitätsstörungen oder gröbere Störungen der Reflexe nachzuweisen sind. Wir pflichten Goldscheider durchaus bei, wenn er von einer allgemeinen Hyperästhesie und Hyperalgesie im Bereich der Tiefensensibilität beim wolhynischen Fieber spricht, von der der Schienbeinschmerz nur eine Teilerscheinung ist. Auch weist Goldscheider darauf hin, daß derartige nervöse Überempfindlichkeit ebenso bei anderen Infektionskrankheiten anzutreffen ist, wie es von uns schon oben angeführt wurde. Wir möchten aber nochmals betonen, daß die neuralgischen Symptome, abgesehen von der Influenza, kaum je in so ausgedehntem Maße und in so charakteristischer Lokalisation vorkommen, wie gerade beim wolhynischen Fieber. Wir halten sie daher für etwas sehr Charakteristisches und diagnostisch wohl Verwertbares, so daß wir den Vorschlag wiederholen, an Stelle der Bezeichnung Wolhynisches Fieber den Namen **„Neuralgisches Fieber“** zu wählen, was sich mit dem Ausdruck von Brasch und Sachs deckt, die von einer infektiösen Neuralgie sprechen.

Es sei noch erwähnt, daß gelegentlich kurzdauernde Meningismen und rasch vorübergehende Delirien auf der Höhe des Anfalls zur Beobachtung kommen (Jungmann und Kuczinski, Zollenkopf, Werner und Hänßler). Arneth berichtet ebenfalls über Delirien z. T. furibunder Art auf der Höhe der ersten Anfälle, die Narkotica erforderlich machen. In einem Falle sah er zu Beginn pseudobulbärparalytische Lähmungserscheinungen und mehrmals in und nach Fieberablauf besonders bei stärker geschwächten und bei von Haus aus schwächlichen Kranken mehrere Tage anhaltende tetanieähnliche Erscheinungen (Geburtshelferstellung der Finger), besonders an Händen und Füßen aber auch in der Gesichts-, Lippen- Zungen- und Schlundmuskulatur. Einen Fall mit schwerer Tetanie beschreibt auch Linden. Wir haben nie etwas Derartiges gesehen, auch sonst wird nichts darüber berichtet.

## 4. Veränderungen an den übrigen Körperorganen.

1. **Haut und Schleimhäute:** Zu Beginn der Erkrankung, meist bei der ersten Fieberzacke findet sich mitunter ein Herpes. Die Angaben über die Häufigkeit schwanken sehr. Wir selbst sahen ihn nur selten, Brasch in 1 bis 2 Proz., Stintzing, Arneth, Stiefler und Lehndorff manchmal, Fleischmann in 20 Proz. seiner Fälle als Herpes lingualis, Buchbinder und Enderle oft, Korbsch fast immer.

Von anderen Hautaffektionen sah Brasch rasch und flüchtig vorübergehende Roseola, auch Stiefler und Lehndorff sowie Stintzing beobachteten in einzelnen Fällen Roseola. Wir sahen nur in einem Falle ein roseolaähnliches, in einem zweiten ein spärliches, leicht hämorrhagisches, stippchenförmiges Exanthem. Zollenkopf spricht davon, daß er einige Male im Anfall Exantheme gesehen habe, und Jungmann und Kuczinski berichten, daß vereinzelt bei der „typhoiden Form“ universelle blaß-scarlatinöse und kleinpapulöse Initialexantheme

vorkamen. Wir haben derartige Exantheme nur bei der Pseudogrippe und Grippe gesehen.

Gelegentlich findet sich im Beginn der Erkrankung leichte Rötung der Schleimhaut des Rachens und der Tonsillen, wie auch andere Autoren angeben. Richter fand im Anfall oft gerötete Conjunctiven.

Eine leicht subikterische Verfärbung der Skleren wird nicht selten gesehen (Werner, Brasch, Korbsch, Sachs, Brückner und Hänßler).

2. **Atmungsorgane:** Erscheinungen von seiten der Atmungsorgane gehören nicht zum Bilde des wolhynischen Fiebers. Daß man gelegentlich bei Beobachtungen im Felde Bronchitis sieht, braucht nicht dem wolhynischen Fieber zugesprochen zu werden. So sind auch die wenigen Beobachtungen über Katarrhalpneumonien in der Literatur wohl als Zufallsbefunde zu deuten.

3. **Kreislauforgane:** Das wolhynische Fieber führt nie zu organischen oder bleibenden Herzstörungen. Wir können der Ansicht von Korbsch nicht beipflichten, daß es oft zu Störungen wie Dilatation und Geräuschbildungen kommt. Dagegen geben wir zu, daß, worauf auch Korbsch, Moltrecht. Arneth u. a. hinweisen, in der Rekonvaleszenz eine gewisse Herzschwäche als Folge einer toxischen Schädigung des Myokards und postinfektiöse Tachykardie, namentlich nach langdauernden Fällen mit rudimentärem Ausgang, vorkommen. Im allgemeinen pflichten wir den Ausführungen Fischers bei, daß das wolhynische Toxin im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten relativ harmlos ist, und die durch dasselbe bedingten funktionellen Herzstörungen entsprechend leichter Natur sind, so daß die Kranken ihre Dienstfähigkeit stets wieder erhalten. Im Anfall kommt bald Pulsbeschleunigung, bald relative Pulsverlangsamung vor. Blutdruckerniedrigung auf 90—100 mm Hg (Riva-Roci) wird von Stiefler und Lehndorff angegeben.

4. **Verdauungsorgane:** Von vielen Seiten wird berichtet, daß vor allem im Beginn des wolhynischen Fiebers Durchfälle relativ häufig beobachtet werden (His, Sachs, Korbsch, Stintzing, Richter). Unsere Beobachtungen stimmen damit überein, gelegentlich sahen wir jedoch auch Obstipation. Mitunter traten die Darmstörungen periodisch mit den übrigen zyklischen Erscheinungen auf, wie wir selbst aus einschlägigen Beobachtungen bestätigen (s. Kurve 16), die auch von Arneth (20 Proz.), Stühmer und Kayser gemacht wurden. Korbsch und Hasenbalg sahen Fälle, die zur Verwechslung mit Appendicitis Veranlassung gaben. Die Angabe Richters, daß in 10 Proz. Blutstühle vorkommen, wird weder von uns noch von anderen Autoren bestätigt, es wird sich wohl um Kombination mit anderen Darminfektionen (Ruhr) gehandelt haben.

5. **Leber:** Vergrößerung der Leber, die Jungmann in 50 Proz. seiner Fälle angibt, ist bei unserem Material nur sehr selten. Sonst finden sich in der Literatur nur vereinzelte Angaben über Leberschmerzen, d. h. Druckempfindlichkeit des Leberrandes bei der Palpation

(Korbsch, Moltrecht, Zollenkopf, Sachs). Brasch berichtet über einen Fall, der einen Ikterus mit Lebervergrößerung zeigte. Arneth will besonders in schweren Fällen typhoider Art häufig mehr oder minder hochgradigen Ikterus entweder bereits im Verlauf der abfallenden Fieberkurve oder öfter erst ein bis mehrere Tage nach völligem Fieberabstieg bei gänzlicher Fieberfreiheit gesehen haben. Die Prozentzahl der Ikterusfälle gibt er mit 5—10 Proz. an. Ob es sich bei diesen Fällen wirklich um wolhynisches Fieber gehandelt hat, ist uns nach unseren Erfahrungen an einem sehr großen Material doch recht fraglich.

6. **Milz:** Häufig findet sich nach übereinstimmenden Angaben Milzschmerz und nachweislich vergrößerte Milz. Die Schmerzen im linken Hypochondrium und die Klagen über Seitenstiche links sind wohl meist auf die Milz zurückzuführen. Wir konnten im Anfall bei etwa 30 Proz. der Fälle die Milz entweder perkutorisch oder palpatorisch vergrößert nachweisen. Arneth fühlte sie in 34 Proz. z. T. bis in die Rekonvaleszenz hinein, Richter in 26 Proz., Werner und Hänßler in $^1/_4$ der Fälle, Stintzing perkussorisch fast stets, palpabel oft, Korbsch sogar in 90 Proz (52 Proz. palpabel!), Brasch im Anfall palpabel, oft auch in der Rekonvaleszenz. Die übrigen Autoren berichten nur allgemein über Milzvergrößerung, ohne Zahlen anzugeben. Daß die Milzvergrößerung mit Milzschmerz einhergeht, wird von vielen Autoren erwähnt. Oft finden sich die Milzsymptome nur im Anfall und gehen im Intervall zurück; zuweilen aber ist die Milz während der ganzen Krankheit bis in die Rekonvaleszenz hinein vergrößert und palpabel.

7. **Niere:** Nicht selten findet sich im Anfangs-Stadium eine leichte Infektionsnephrose (infektiöse Albuminurie und Cylindrurie). Zu einer echten Nephritis kommt es nicht. Wo sie in den vereinzelten Fällen beobachtet wurde, handelte es sich um eine zufällige Kombination von Nephritis mit wolhynischem Fieber, wie wir auch selbst mehrmal sahen. Die Behauptung von Töpfer, daß zwischen Kriegsnephritis und wolhynischem Fieber innere Zusammenhänge bestehen, indem beide von demselben Virus hervorgerufen werden, kann nicht scharf genug zurückgewiesen werden. Enderle will einmal den Bence-Jonesschen Eiweißkörper im Urin gefunden haben. Die Diazoreaktion ist stets negativ.

8. **Blut:** Es hat sich in den letzten Jahren immer mehr die Unsitte herausgebildet, jede einzelne Infektionskrankheit aus dem morphologischen Blutbild oder den Verschiebungen einzelner Zellen zu diagnostizieren, selbst unter Hintanstellung der übrigen klinischen Symptomatologie. Wie weit die morphologische Überschätzung einzelner Zellverschiebungen im Blutbild führen kann, zeigt die absurde Idee eines Autors, der das wolhynische Fieber mit der Leukämie in Kausalzusammenhang bringt. Wir geben gern zu, daß bei manchen Infektionskrankheiten gewisse Charakteristika vorliegen, z. B. frühzeitige Lymphocytose bei Typhus, die Eosinophilie bei Scharlach usw. Im allgemeinen aber folgen die Blutzellen einem bei allen akuten Infektionen gleich-

mäßigen Verhalten, das durch die anfängliche neutrophile Leukocytose, durch Vermehrung der großen Mononucleären und gleichzeitiges Abnehmen oder Verschwinden der Eosinophilen sowie durch die spätere Lymphocytose und Eosinophilie gekennzeichnet wird. Es kann daher nicht wundernehmen, daß man auch beim wolhynischen Fieber dieselbe Reihenfolge der Veränderungen findet: im Anfall neutrophile Leukocytose und mehr oder weniger deutliche Vermehrung der großen Mononucleären und Übergangsformen, im Intervall und später in der Rekonvaleszenz relative Lymphocytose und Eosinophilie. Wir selbst haben uns durch zahlreiche Blutanalysen beim wolhynischen Fieber immer wieder davon überzeugt, daß auch die leukocytischen Blutveränderungen bei ihm sich nach den allgemeinen Gesetzen für die Leukocytose vollziehen. Jedenfalls müssen wir dringend vor der Anschauung warnen, daß es möglich sei, das wolhynische Fieber allein aus dem Blutbild zu diagnostizieren. Im allgemeinen bewegt sich die Vermehrung der Leukocyten im Anfall zwischen 10—20000, gelegentlich geht sie auch höher. Bei langer Dauer finden sich außerdem leichte anämische Veränderungen, geringe Abnahme des Hämoglobingehaltes und leichte Anisocytose.

## 5. Verlauf und Prognose.

Der Verlauf ist sehr wechselnd, die Prognose immer günstig. Ein großer Teil der Kranken macht mit wenigen Anfällen die Krankheit rasch und restlos ab; häufig aber ziehen sich die Fieberattacken über Wochen hinaus und sind gefolgt von dem Stadium des rudimentären Nachfiebers, das wiederum viele Wochen dauern kann. In diesen Fällen hat die Infektion gewissermaßen einen subakuten Charakter, und die lange Dauer muß naturgemäß auch auf den Allgemeinzustand nicht unbeträchtlich zurückwirken. Die Leute sind auffallend matt und schwach, fühlen sich kraftlos und elend, nehmen an Körpergewicht ab und sind zu jeglicher körperlicher Anstrengung, oft zum einfachen Aufstehen und Umhergehen unfähig. Häufig findet sich eine deutliche Labilität des Pulses, leise Herztöne und leise akzidentelle Geräusche, gelegentlich leichte Irregularität, kurz Erscheinungen, wie wir sie nach intensiveren und länger dauernden Infektionen häufig sehen. Auch das Nervensystem leidet. Es kommt zu nervöser Reizbarkeit und Neurasthenie, und es bedarf weiterer Wochen und Monate, bis die Leute sich von ihrer Krankheit völlig erholen. Dauernde Schädigungen haben wie nie beobachten können, auch aus der Literatur ist darüber nichts ersichtlich. Ganz aus dem Rahmen der übrigen Beobachtungen fällt die jüngste Mitteilung von Arneth heraus, der über sehr schwere und prognostisch ungünstige Krankheitsfälle berichtet. Er spricht von einer schweren Giftwirkung auf das Herz, die schon früh (im Anfall) den Tod herbeiführen könne. Dasselbe könne erfolgen im Collaps bei schweren Magen- und Darmerscheinungen oder bei Erschöpfung mit oder ohne schweren Ikterus plus hämorrhagischer Diathese. Besonders gefährlich erweist sich der letztere Zustand bei hinzutretender Herz-

schwäche trotz Fieberfreiheit. Wir können beim Lesen seiner Ausführungen den Verdacht, den wir schon bei der Besprechung des Arnethschen Ikterusbefundes Ausdruck gaben, nicht unterdrücken, daß Arneth unter seiner Bezeichnung des periodischen Fiebers ganz andere Krankheiten mit dem wolhynischen Fieber vermengt, die tatsächlich nichts mit ihm zu tun haben. Es wäre doch sehr auffallend, daß bei dem erdrückenden Material im Osten und im Westen und bei den zahlreichen guten Beobachtungen, die vorliegen, niemand bis jetzt über prognostisch ungünstige oder gar zum Tode führende Fälle berichtet hat.

Wir haben nur einen Fall von wolhynischem Fieber tödlich enden sehen, den wir ausführlich beschreiben wollen:

E. H. 23 Jahre.

Anamnese: 1915 Typhus, 1916 in der Türkei Malaria, später Ruhr. Am 1. III. 1918 wegen fieberhafter Erkrankung mit Durchfall, Erbrechen und Kopfschmerzen im Revier behandelt. Am 17. III. dem Lazarett überwiesen.

Befund am 17. III.: Kein Fieber, blasses Aussehen, reduzierter Ernährungszustand, Herz- und Lungenbefund o. B. Leib in der Magengegend und in der Gegend des Colon descendens etwas druckempfindlich. Milz leicht vergrößert. Appetit gut. Stuhl breiig ca. 8mal am Tage ohne Blut und Schleim. Urin frei.

26. III. Befund im allgemeinen unverändert. Stuhl geformt. Kein Fieber. Außer Bett.

29. III. Temperaturanstieg auf 38°, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Stuhl geformt.

30. III. Temperatur 38,2°.

31. III.—2. IV. Normale Temperatur.

3. IV. Temperaturanstieg auf 39,6°. Schwere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, starke Kopfschmerzen, mehrmals breiige Stuhlentleerungen.

4.—6. IV. Normale Temperatur.

7. IV. Temperatur auf 39°. Zugleich die am 3. IV. angeführten Begleiterscheinungen.

11. IV. Nach vier fieber- und beschwerdefreien Tagen Temperaturanstieg auf 39,2°. Kopfschmerzen. Stuhl normal.

18. IV. Temperatur 39,6°, wieder mit schweren Störungen des Allgemeinbefindens, Kopfschmerzen und Schienbeinschmerzen.

24. IV. Nach fünf fieberfreien Tagen Temperaturanstieg auf 39° mit denselben Beschwerden. Milzschmerz.

30. IV. Temperaturanstieg auf 39,4° nach fünf fieberfreien Tagen.

5. V. Temperatur 39,5° nach vier fieberfreien Tagen.

10. V. Morgen 38,4°, abends 38,6°. Schienbeinschmerzen namentlich nachts. Heftige Kopfschmerzen. Blutuntersuchung auf Malaria negativ.

16. u. 17. V. Abendtemperatur 38,4° u. 38,8°. Dieselben Beschwerden, stechende Schmerzen hinter den oberen Augenlidern.

26 VI. Temperatur in der letzten Zeit normal. Über den Lungen vereinzelte Rhonchi, namentlich über dem rechten Unterlappen.

27. V.—1. VI. Leicht erhöhte Abendtemperatur, zwischen 37,3° und 37,6°. Morgentemperatur normal.

2. VI. Morgens Schüttelfrost und Temperaturanstieg auf 39,6° (rectal), abends 39,8°. Puls 110. Schweres Krankheitsgefühl, Husten, leichte Kurzatmigkeit, Stechen auf der linken Brustseite, nirgends ausgesprochene Dämpfung. Über der ganzen Lunge verschärftes Atmen, zwischen vorderer und hinterer Axillarlinie links stellenweise Bronchialatmen mit zahlreichem inspiratorischem Knistern. Über der ganzen Lunge diffuse bronchitische Geräusche, Auswurf blutig-schleimig. Am Mund: keine Herpes.

3. VI. Auf Chinin Temperaturabfall auf 38,0° und 38,3°. Malariaplasmodien negativ.

5. VI. Schlechtes Allgemeinbefinden. Leichte Cyanose, Dyspnoe, geringe Heiserkeit und starker Husten. Zunge trocken, belegt. Links hinten oben verschärftes fast bronchiales Atmen mit feuchten und klingenden Rasselgeräuschen. Rechts hinten oben verschärftes Atmen und inspiratorisches Knistern. Auswurf schleimig-blutig, Herztätigkeit beschleunigt. Im Urin Spur Eiweiß. Diazo positiv. Temperatur morgens 38,7°, abends 39,7°.

6. VI. Temperatur morgens 39,0°, abends 40,2°.

7. VI. Morgens 40,0°, abends 40,6°. Puls 130. Schwerkranker Zustand. Manchmal Erbrechen. Lungenbefund und übriger Organbefund wie am 5. VI.

8. VI. Morgens 40,0°, abends 39,7°. Sinkende Herzkraft. Erbrechen. Leichte Delirien. Starke Dyspnoe. Viel Auswurf.

9. VI. Fast tonlos, große Schwäche; links hinten in der Höhe des Schulterblatts Bronchialatmen und Knisterrasseln. Auswurf Zwetschenbrühartig. Sehr beschleunigte Herztätigkeit. Puls schlecht gefüllt, wechselnd. Milz vergrößert. Milzschmerz. Diazo +.

In der Nacht vom 9./10. VI. Exitus.

Sektionsbefund: Beiderseitige konfluierende katarrhalische Lungenentzündung. Schlaffheit und Brüchigkeit der Herzmuskulatur. Frische fibrinöse Brustfellentzündung über beiden Unterlappen mit geringem trübem Erguß. Laryngitis und Bronchitis. Septische Milz. Trübe Schwellung der Niere. Fettige Entartung der Leber. Darm o. B. Im Ausstrich von Knochenmark und Milz zahlreiche Streptokokken, die sich auch im Eiter der Bronchien, sowie im Lungenabstrich finden. Streptokokkensepsis.

Der beschriebene Fall verlief zunächst als typisches wolhynisches Fieber mit paroxysmalen Fieberattacken und neuralgischen Erscheinungen, vor allem Schienbeinschmerzen, so daß an der Diagnose kein Zweifel sein kann. Der durch die verschiedenen überstandenen Infektionen wie Typhus, Malaria und wolhynisches Fieber an sich schon in seiner Widerstandskraft gegen Infektionen geschwächte Kranke zog sich eine Lungenerkrankung zu, die zunächst unter dem Bild einer Bronchitis verlief, aber bald zu schwerer katarrhalischer Lungenentzündung mit zahlreichen bronchopneumonischen Herden führte, wie wir sie in diesem Jahr oft genug als Ausgang der Grippe gesehen haben. Als Erreger fanden sich Streptokokken, die nicht nur in der Lunge lokalisiert blieben, sondern den Körper überschwemmten. Die Todesursache war also nicht das wolhynische Fieber sondern die komplizierende Streptokokkeninfektion. Es ist anzunehmen, daß in Fällen, wo einmal ein wolhynisches Fieber tödlich endete, gleichfalls hinzutretende Komplikationen die Todesursache abgaben.

## 6. Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Diagnose des wolhynischen Fiebers gründet sich auf den charakteristischen periodischen Ablauf des Fiebers und den neuralgischen Symptomenkomplex. Dazu käme noch der Milzschmerz und die leicht vergrößerte Milz sowie die Leukocytose und das Fehlen von Affektionen anderer Organe, besonders der Luftwege. In typischen Fällen ist die Diagnose leicht und klar. Schwierigkeiten bereiten nur die Fälle, wo der Fieberverlauf große Unregel-

mäßigkeiten zeigt, oder der neuralgische Symptomenkomplex nicht oder nicht deutlich ausgebildet ist. Es gibt, wie wir selbst beobachteten, zweifellos Fälle, die außer Fieber nicht die geringste andere Krankheitserscheinung weder subjektiver noch objektiver Art zeigen, und bei denen die Diagnose nur aus dem charakteristischen Fieberbild gestellt werden kann. Kommt ein Patient in der Periode des rudimentären Nachfiebers in Behandlung, so ist die Diagnose, wenn eine klare Anamnese fehlt, unter Umständen sehr schwierig und kann nur per exclusionem gestellt werden. Überhaupt muß man bei allen nicht ganz charakteristischen Fällen, zumal ein sicheres bakteriologisches Kriterium fehlt, unbedingt eine eingehende differentialdiagnostische Durchuntersuchung verlangen.

Die paroxysmale Form hat große Ähnlichkeit mit der Malaria, auch unter einer undulierenden und rudimentären Form kann eine verschleppte und atypische Malaria sich verbergen. Der Nachweis der Plasmodien ev. unter Verwendung von provokatorischen Maßnahmen, wie wir sie an anderer Stelle zusammenfaßten, und das Versagen des Chinins bei der Febris wolhynica klären die Diagnose.

Infolge seines neuralgischen Symptomenkomplexes kann das periodische Fieber, vor allem wenn der Beginn eine mehrtägige remittierende Periode darstellt, mit der Influenza verwechselt werden, die ja hinsichtlich der Häufigkeit der rheumatischen Beschwerden eine starke Ähnlichkeit hat. Die Influenzabeschwerden sind jedoch etwas anderen Charakters, vor allem findet sich nie das prägnante Hervortreten des Schienbeinsymptoms erwähnt. Die Autoren, welche die früheren Influenzaepedimien, vor allem auch die gut erforschte der Jahre 1889/90 besprochen haben, wissen nichts von Schienbeinschmerzen zu berichten. Es handelt sich mehr um diffuse Myalgien des Rückens, der Waden und der Oberschenkel, um Neuralgien bestimmter Nerven (trigeminus, intercostales, supraorbitales, ischiadicus) und um echte Neuritiden. Auch bei der Grippenepidemie des Jahres 1918 sind weder von uns noch von anderen Schienbeinschmerzen beobachtet worden. Der Influenza eigentümlich sind ferner in der Regel Beteiligung der Schleimhäute des Respirationsapparates oder ein starkes Hervortreten der gastrointestinalen Symptome. Schließlich wäre noch der Nachweis des Erregers zu berücksichtigen. Der weitere Verlauf der Krankheit ist endlich durchaus verschieden vom wolhynischen Fieber, ebenso auch die Epidemiologie.

Die Unterscheidung des wolhynischen Fiebers von der von uns als Pseudogrippe bezeichneten Erkrankung ergibt sich aus den späteren Ausführungen (s. unten). Sie ist zweifellos häufig mit dem wolhynischen Fieber verwechselt worden.

Das Rückfallfieber kommt differential-diagnostisch in Betracht wegen seines gleichfalls periodischen Fiebers und der neuralgischen Symptome. Immerhin besteht namentlich beim Fieber auch ein wesentlicher Unterschied, indem bei Recurrens die einzelne Fieberperiode sehr charakteristisch verläuft; im übrigen dürfte der Nachweis des Erregers, der ja leicht ist, Unklarheiten rasch beseitigen.

Die typhösen Erkrankungen sind stets differentialdiagnostisch zu berücksichtigen. Es ist keine Frage, daß sowohl die Schienbeinschmerzen wie auch allgemein rheumatische Beschwerden in selteneren Fällen beim Typhus, etwas häufiger beim Paratyphus vorkommen. Vor allem kann der Fieberverlauf eine gewisse Ähnlichkeit vornehmlich mit der undulierenden Form haben. Wir verfügen über eine ganze Reihe von Kurven bakteriologisch sicher bewiesener Paratyphuserkrankungen. (A u. B), bei denen das Fieber einen offenkundig undulierenden Typus zeigt, wobei es in der Regel, wie bei Kurve 15 eines periodischen Fiebers, im Intervall nicht ganz auf die Norm herabsinkt. Es gibt aber auch Paratyphen, bei denen kurz hintereinander ein oder mehrere rasch ablaufende Rückfälle auftreten, gelegentlich mit paroxysmalem Typ, so daß das Gesamtbild der Kurve sehr einer rasch abklingenden Febris wolhynica ähnlich werden kann. Da beim wolhynischen Fieber während der Fieberattacke nicht selten eine relative Pulsverlangsamung vorkommt, ist die Verwechslung noch leichter. Eine genaue Durchuntersuchung und der Verlauf wird aber auch hier die Diagnose stets richtig stellen. Einmal wird der kulturelle Nachweis der Bacillen und der Ausfall der Agglutination (steigender Widal) entscheidend sein; ferner der Nachweis einer Leukopenie (Leukocytose beim wolhyn. Fieber), der positive Ausfall der Diazoreaktion (beim wolhyn. Fieber stets negativ), die Schwere des Krankheitsbildes und das Hervortreten schwerer allgemeiner nervöser Symptome, das Auftreten von Roseolen, die beim wolhyn. Fieber sehr selten sind, die charakteristische Zunge u. a. Besonders erwähnt werden muß wohl die Abgrenzung von der abortiven Form des Typhus, wie sie besonders zu Anfang des Jahres 1915 so häufig nach Durchimpfung der Truppen beobachtet wurde. Es dürften wohl ab und an Fälle von wolhynischem Fieber für abortiven Typhus angesehen worden sein. Aber diese abortiven Typhen verliefen doch im großen und ganzen in einer vom wolhynischen Fieber so verschiedenen Weise, daß diese Verwechslung sicher nicht zu häufig gewesen ist. Die Differentialdiagnose ist durch das typische Bild und durch die steigende Widalsche Reaktion resp. den Bacillennachweis zu erbringen.

Bei rudimentären Formen ist stets auch Tuberkulose in Betracht zu ziehen.

## 7. Therapie.

Nach unseren Erfahrungen läßt sich die Krankheit nicht spezifisch beeinflussen. Chinin, Optochin, Salicyl, Atophan, Antipyretica und Salvarsan waren ohne Dauerwirkung. Wir finden uns da in Übereinstimmung mit His, Werner und Hänßler, Stiefler und Lehndorff u. a. Symptomatisch wirken Salicyl und Antipyretica, vor allem Pyramidon gelegentlich günstig auf die Schmerzen. Ein teilweiser Pyramidonerfolg wird auch von Werner und Hänßler, Moltrecht, Stiefler und Lehndorff, Stintzing, Arneth angegeben Korbsch und Brasch haben von Neosalvarsan günstige Wirkung gesehen, während der negative Erfolg dieser Therapie besonders von His

Stiefler und Lehndorff betont wird. Stintzing und Korbsch rühmen Arsen per os. Im akuten Anfall hat es nach unseren Erfahrungen keine Wirkung, in einigen Fällen schien es die Rekonvaleszenz besonders beim rudimentären Typus günstig zu beeinflussen, aber auch da kamen oft Versager vor. Kayser rühmt die Chininkur nach Nocht, Richter die Collargoltherapie. Auch wir sahen gelegentlich auf Collargol ein rasches Aufhören der Krankheitserscheinungen, möchten es jedoch dahingestellt sein lassen, ob das tatsächlich dem Collargol zuzuschreiben war. Schneyer empfiehlt neuerdings das Methylenblau (zwei Tage vor dem zu erwartenden Anfall zweimal 0,25, am kritischen Tage dreimal 0,25, am darauffolgenden einmal 0,25 Methylenblau). Im übrigen wird symptomatisch mit hydrotherapeutischen Maßnahmen, Packungen, Glühlichtbädern, ev. Narkoticis behandelt. Stiefler und Lehndorff rühmen auch die Biersche Stauung.

## 8. Epidemiologie.

Daß dem periodischen Fieber der Name „wolhynisches Fieber" gegeben wurde, darf nicht die Vorstellung erwecken, als ob die Krankheit von Wolhynien ihren Ausgang genommen habe. His selbst weist darauf hin, daß er diese Bezeichnung gewählt habe, ohne hiermit für die Epidemiologie irgend etwas zu präjudizieren. Die Krankheit ist gleichzeitig im Osten und Westen in den verschiedensten Gegenden großer Frontabschnitte beobachtet worden. Da niemand sie kannte, hat sie jeder mit einem eigenen Namen belegt. Dadurch erklärt sich die große Zahl verschiedener Bezeichnungen (s. oben). Im Osten vermutete man die Quelle der Infektion bei den Landesbewohnern resp. den russischen Gefangenen. Damit steht allerdings im Widerspruch, daß den russischen und polnischen Ärzten die Krankheit unbekannt war (His), auch wir konnten unter den vielen kranken Zivilpersonen, die wir im Laufe der Kriegsjahre im Osten sahen, nie ein einwandfreies wolhynisches Fieber beobachten. Allerdings spricht Kayser von einer Verschleppung des wolhynischen Fiebers aus einer Gegend in die andere durch Zivilpersonen. Das ist jedoch die einzige in der Literatur niedergelegte Beobachtung. Im Westen brachte man das Auftreten des wolhynischen Fiebers mit dem Erscheinen von Kolonialtruppen der Entente in Verbindung. Gleichzeitig mit der Beobachtung der Krankheit bei den Truppen der Mittelmächte wurde sie von englischen Ärzten als Krankheit der Ententetruppen beschrieben. Nach einer Notiz im Pariser Eclair vom 19. III. 18 soll die Krankheit durch die Kolonialtruppen aus Singapore und Malakka eingeschleppt sein. In einer einzigen englischen Division zählte man mehr als 250 Fälle. Es wurde teilweise als afrikanische Recurrens aufgefaßt, was sich jedoch nicht bestätigte.

Nach den deutschen Beobachtungen zeigt das neuralgische Fieber keinen endemischen Charakter.

Über die Häufigkeit des Vorkommens des wolhynischen Fiebers in den verschiedenen Jahreszeiten besteht keine Einheitlichkeit

der Beobachtung. His gibt an, daß die Krankheit im Sommer wenig, im Herbst und Winter, vor allem im Oktober, November und Dezember, aber auch im Januar häufig auftrete; im Februar kommt dann ein Rückgang. Die Häufigkeitskurve falle zusammen mit derjenigen anderer, durch Läuse übertragbarer Krankheiten. Auch Stintzing und Kayser betonen die Häufigkeit im Winter und Frühjahr resp. Spätherbst. Stintzing sah die Krankheit aber auch im Sommer. Endlich gibt Scheube Dezember und Februar als besondere Monate an. Thörner leugnet die Abhängigkeit von den Jahreszeiten. Korbsch berichtet, daß bei einem und demselben Truppenteil im April bis Juli 1915, dann erneut im November 1915 Häufung aufgetreten sei. Enderle endlich sah sie besonders in der wärmeren Jahreszeit.

Wir versuchten für einen Armeebereich im Osten durch Sammelstatistik Anhaltspunkte über die Beziehung der Krankheit zu den Jahreszeiten des Jahres 1916 zu ermitteln. Die Sammelstatistik stößt naturgemäß auf große Schwierigkeiten, denn einerseits werden bald mehr bald weniger Fälle gemeldet, je nach der Stellungnahme des jeweiligen Arztes zur klinischen Abgrenzung des Krankheitsbildes. Andererseits kann es nach unseren Erfahrungen, worauf wir bereits oben hinwiesen, keinem Zweifel unterliegen, daß es eine Menge von Fällen gibt, die vielleicht sogar die Mehrzahl sind, die durchaus ambulant verlaufen, so daß die Leute gar nicht in ärztliche Beobachtung kommen, oder den einen oder anderen Anfall gesteigerter Art in wenigen Tagen im Revier abmachen, wo sie dann unter der Diagnose Grippe und ähnlichem laufen dürften.

Unsere Kurve (Abb. A) stimmt insofern mit den Angaben von His u. a. überein, als sie in den Sommermonaten Juli bis Oktober ein starkes Absinken der Erkrankungszahl zeigt. Im November steigt sie wieder an, um im Februar, Mai und Juni Gipfelpunkte zu erreichen.

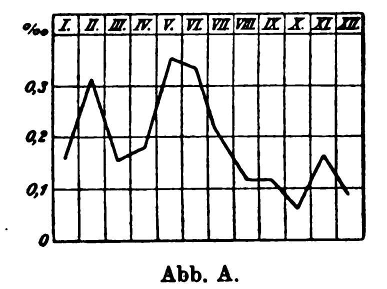


Abb. A.

Im Jahre 1917 dürfte nach unseren Erfahrungen die Kurve ähnlich verlaufen sein. Es fiel uns besonders auf, daß in den letzten Monaten des Jahres (November und Dezember) nur ganz vereinzelt wolhynisches Fieber in den Lazaretten angetroffen wurde. Durch Versetzung hatten wir Gelegenheit vom Januar 1918 ab die Lazarette in einem Armeebereich des Westens zu besuchen und waren erstaunt, hier in den ersten Monaten des Jahres 1918 relativ zahlreiche Fälle typischer, meist paroxysmaler Verlaufsart anzutreffen, während sie im Hochsommer und Herbst wieder seltener wurden.

Im allgemeinen findet sich eine gleichmäßige Verteilung des wolhynischen Fiebers auf die einzelnen Truppenteile. Immerhin sind einzelne Regimenter etwas stärker befallen als andere. Wir bringen hier als Beispiel die Zusammenstellung für 4 Divisionen im Jahre 1916:

| Division A. | Division B. | Division C. | Division D. |
|---|---|---|---|
| I.-R. x = 24 Fälle | I.-R. x = 21 Fälle | I.-R. x = 18 Fälle | I.-R. x = 9 Fälle |
| I.-R. y = 8 „ | I.-R. y = 20 „ | I.-R. y = 13 „ | I.-R. y = 7 „ |
| I.-R. z = 6 „ | I.-R. z = 5 „ | I.-R. z = 5 „ | I.-R. z = 5 „ |

Jedenfalls geht aus den Zahlen hervor, daß eine große Häufung in einzelnen Truppenteilen nicht zustande kommt. Ein explosionsartiges Auftreten von Epidemien, wie man es gelegentlich von Fleckfieber, Influenza und anderen Infektionskrankheiten sieht, ist nie beobachtet worden. Auch Stintzing spricht nur davon, daß gelegentlich kleine Gruppen erkrankten, daß aber niemals eine große Häufung zustande kam.

Eine Abhängigkeit vom Landschaftscharakter oder vom Klima kann nicht festgestellt werden.

Was die Infektionsquelle anbelangt, so gab His bereits in seiner ersten Veröffentlichung an, daß die Übertragung wohl durch Insekten, vor allem die Kleiderlaus, ferner vielleicht durch Flöhe erfolge, da die Erkrankung auch in gut gereinigten Lazaretten vorkommt. Die Übertragung durch Läuse ist dann vor allem von Jungmann und Kuczinski und von Werner (Selbstversuche siehe unter Ätiologie) u. a. vertreten worden. Stintzing hält die Übertragung für nicht sicher, auch Brasch, Schwinge und Munk betrachten sie als nicht wahrscheinlich. Sie stützen ihre Ansicht vor allem damit, daß Übertragung von wolhynischem Fieber in läusefreien Lazaretten beobachtet wurde.

Die Frage, ob wirklich die Läuse die Krankheit übertragen, ist unseres Erachtens heute mit ziemlicher Sicherheit zu entscheiden. Eine direkte Parallele zum Fleckfieber kann nicht gezogen werden. Wenn die Infektionsbedingungen gleich denen beim Fleckfieber wären, so hätte z. B. im Winter 1915/16 bei den Truppen im Osten, wo infolge des Vormarsches die Einrichtungen eine tadellose Entlausung noch nicht gewährleisten konnten, doch ein viel massenhafteres Auftreten der Erkrankung zustande kommen müssen. Diese Tatsache braucht nicht gegen die Läuse zu sprechen, sie kann auch auf eine Verschiedenheit der Entwicklungsbedingungen des Virus zurückzuführen sein.

Daß Lazarettinfektionen gelegentlich vorkommen, haben wir ebenso wie andere Autoren (His, Werner und Hänßler, Linden und Brasch) gesehen. Die Anschauung, daß hier eine Kontaktinfektion vorliege, ist nicht zu beweisen. Zweifellos kommen in Zeiten, wo die Entlausung der Truppen Schwierigkeiten bereitet, z. B. bei länger dauernden Kampfhandlungen, mehr neuralgische Fieber zur Beobachtung und ebenso mehren sich dann nach unserer Erfahrung auch die Fälle von Lazarettinfektionen. Diese Tatsache spricht sehr zugunsten der Läusetheorie. Auch die im nächsten Abschnitt gebrachten Übertragungsversuche sprechen in diesem Sinne, so daß jetzt mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden kann, daß die Läuse tatsächlich Überträger des neuralgischen Fiebers sind.

Eine Übertragung durch Nahrungsmittel, Wasser usw. kommt nicht in Frage.

## 9. Ätiologie.

Die weite Verbreitung des wolhynischen Fiebers führte naturgemäß zu zahlreichen Studien über dessen Ätiologie. Die bakteriologische Untersuchungsmethodik und der Tierversuch wurden herangezogen, um den Erreger festzustellen. Im Laufe der Zeit wurde über eine Reihe positiver Befunde berichtet, jedoch haben die Forschungen bis jetzt zu keinem einheitlichen, allgemein anerkannten Resultat geführt. Am meisten discutiert werden heute zweifellos die Erreger, welche His und Jungmann in ihren ersten Arbeiten bereits erwähnten und die dann von Jungmann und Kuczinski eingehender studiert wurden.

Wir zitieren die Beschreibung des Virus von Jungmann und Kuczinski: Es handelt sich um sehr kleine Gebilde, deren Größe $^1/_8$ bis $^1/_4$ des Erythrocytendurchmessers, also etwa 1 bis 2 $\mu$ beträgt. Sie bestehen aus 2 polständigen, mit Giemsa sich rötlich-violett färbenden Kügelchen, die durch eine schmälere, schwächer färbbare Brücke miteinander verbunden sind. Bei größeren Exemplaren beruht der Längenzuwachs im wesentlichen auf einer Ausziehung des Verbindungsstückes. Die Größe der Endgranula beträgt ungefähr 0,3 bis 0,4 $\mu$. Sehr selten begegnet man im peripheren Blut Exemplaren, deren Mittelstück anscheinend durch einen Quellungsprozeß leicht aufgetrieben erscheint. Dadurch wird ein zartes Periblast sichtbar, das an der normalen Hantelform nicht erkennhar ist. Diesen Gebilden kommt eine lebhafte, molekulare Bewegung zu. Geißeln konnten weder im Dunkelfeld noch durch Färbe-Verfahren nachgewiesen werden. Zuweilen, und nur durch besondere Präparation bedingt, erscheinen die Erreger in eiweißhaltigen Medien untersucht von einem Hof umgeben, welcher die Annahme der Anwesenheit einer Schleimschicht („Kapsel“) nahelegen könnte. Es handelt sich aber sicher dabei um präparative Kunstprodukte. Die beiden Autoren verwandten zur Aufsuchung des Erregers im allgemeinen die Methode des dicken Tropfens.

Jungmann und Kuczinski betonen gegenüber anderen Angaben und in der Literatur befindlichen Abbildungen (Brasch), daß sie in vielen Hunderten erfolgreicher Blutuntersuchungen den Parasiten im dicken Tropfen stets nur einzeln und oft nur nach längerem Suchen haben finden können. Ganz gleich aussehende hantelförmige Gebilde fanden sie im peripheren Blut der Fleckfieberkranken während der Tage des Exanthems. Dagegen konnten sie niemals im Falle anderer Erkrankungen positive Befunde erheben. Sie betonen das ausdrücklich gegenüber dem ihnen gelegentlich gemachten Einwand, daß ihre Befunde zwar richtig, aber unspezifisch seien.

Von der Annahme ausgehend, daß das wolhynische Fieber wie das Fleckfieber von Läusen übertragen werde, untersuchten Jungmann und Kuczinski auch diese mittelst der Methode des Zerzupfens. Hat man eine nicht infizierte Laus an einem Kranken saugen lassen, der Parasiten im peripheren Blut führt, so gelingt es sowohl beim Fleckfieber wie beim wolhynischen Fieber schon wenige Stunden nach dem

Saugakt, wenn namentlich die Erythrocyten bereits zerstört, die Leukocyten aber noch erhalten sind, die Erreger in der den Mitteldarm erfüllenden Flüssigkeit nachzuweisen. In den nächsten Tagen findet eine enorme Anreicherung der Erreger in der Laus statt; sie dringen in die Mitteldarm-Epithelien ein, um sich dort meist in unmittelbarer Nähe des Kerns, wie dies bereits da Rocha-Lima für das Fleckfieber zeigte, profus zu vermehren. Während die befallene Zelle zunächst nicht, oder wenigstens nicht in erkennbarer Weise durch die in ihr wuchernden Parasiten geschädigt wird, nimmt die Wucherung in ihrem Inneren einen immer größeren Umfang an, bis nach einem Zeitraum von 4 bis 6 Tagen wohl durch die geänderten Spannungen während der heftigen Peristaltik die Zelle zum Platzen kommt, und ihr Inhalt in das Darmlumen gelangt. Nun verbreitet sich der Erreger über den ganzen Verlauf des Darmes vom Munddarm bis zum After.

Im Ausstrich des Läusedarmes erscheinen die Erreger meistens als Hantelformen. Auch hier wechselt ähnlich wie im Blut ihre Länge durch Ausziehung ihres Verbindungsteiles, während die Größe der Endgranula geringen Schwankungen unterworfen ist. Häufig sieht man 3 oder 4 Granula wirklich aneinander liegen unter deutlicher Ausbildung verschieden langer Zwischenstücke. In älter infizierten Läusen findet man oft den größten Teil der Erreger stark aufgequollen, so daß sie den Eindruck von Tönnchen erwecken. Es zeigen sich alle Übergänge von typischen Hantelformen und mächtig aufgequollenen Exemplaren, die kaum noch ihre Abstammung von normalen erkennen lassen. Innerhalb der Darmzellen wurden diese veränderten Exemplare nie gefunden. Jungmann und Kuczinski stellten sich die Entstehung dieser Veränderung so vor, daß die Laus nach längerer Infektion die Fähigkeit erlangt, die Erreger durch ihren Verdauungsvorgang zu beseitigen. In Läusen Gesunder oder an anderen Krankheiten als Fleckfieber oder wolhynischem Fieber Erkrankter konnten sie niemals eine Infektion der Läuse beobachten.

Es besteht also im großen und ganzen eine äußerst weitgehende Ähnlichkeit zwischen den Gebilden, die da Rocha-Lima in Verfolg der Provazekschen Untersuchungen an Fleckfieberkranken und an Läusen, die an Fleckfieberkranken sich infizierten, gewonnen hatte und den Resultaten der Untersuchungen von Jungmann und Kuczinski bei wolhynischem Fieber und den Läusen, die an daran erkrankten Leuten gesaugt hatten. Die letzteren reihen ihr Gebilde daher in dieselbe Gruppe ein, die den von Provazek und Lipschütz unter dem Begriff der Chlamydozoen oder Strongyloplasmen zusammengefaßten Mikroorganismen, also den Erregern der Variola, Lyssa, Trachom entspricht. Analog der Rickettsia Provazeki da Rochas Limas für das Fleckfieber nennen sie ihren Erreger des wolhynischen Fiebers „Rickettsia wolhynica". Sie fassen die Hantelform des Erregers im Gegensatz zu Töpfer und anderen nicht als Polstäbchen auf, sondern als zwei durch ein Zwischenstück miteinander verbundene Granula, deren jedes als Träger der spezifischen virulenten Eigenschaften

anzusehen wäre. Die Hantelform wäre somit eine Teilungsform. Wie endlich da Rocha-Lima und Töpfer für Fleckfieberläuse zeigten, daß sie sich erst vom 5. bis 6. Tage an als infiziert erwiesen, so konnten Jungmann und Kuczinski ebenso wie Töpfer das gleiche für das wolhynische Fieber feststellen.

Die von Jungmann und Kuczinski erhobenen Befunde erfuhren eine scharfe Kritik durch da Rocha-Lima, der sich auf eingehende Serienuntersuchungen an Patienten mit wolhynischem Fieber und von an Wolhynikern infizierten Läusen sowie auf Tierversuche stützt. Da Rocha-Lima bezeichnet die Untersuchungsmethodik Jungmanns und Kuczinskis als völlig unzureichend, und zwar sowohl die Untersuchung des kranken Blutes mit der Methode des dicken Tropfens wie die Untersuchung des Intestinaltractus der Laus mittelst der Methode des Zerzupfens. Er verlangt vor allem die Untersuchung von Serienschnitten von eingebetteten Läusen, weil nach seinen bei Fleckfieber gewonnenen Erfahrungen die Unterscheidung der Rickettsia Provazecki von nicht pathogenen Rickettsien nur durch den mittelst seiner Methode geführten Nachweis der extra- oder intracellulären Lagerung gelingt. Die in Läusen von Wolhynikern, von anderen Kranken und von gesunden Personen vorkommenden Rickettsien (Rickettsia pediculi) vermehren sich normalerweise nur im Magendarmkanal und dringen nur ausnahmsweise in die Zellen ein. Die vergleichenden Untersuchungen da Rocha-Limas an Läusen die an Kranken mit wolhynischem Fieber gesogen hatten, an Läusen normaler Kontrollpersonen und an Läusen von verschiedenen anderweitig Erkrankten (Malaria, Masern, Typhus usw.) führten zu dem Ergebnis, daß zwar bei den Läusen der Wolhyniker in hohem Prozentsatz positive Resultate erzielt wurden, daß aber der gleiche Befund in einer ganzen Reihe von Kontrollversuchen auch bei gesunden Läusen von gesunden Menschen aus Fünftagefieber-freier Gegend erhoben werden konnte. Daraus geht zum mindesten hervor, daß zurzeit eine Unterscheidung der im normalen Läusedarm vorhandenen R. pediculi von der von Jungmann und Kuczinski und Töpfer postulierten R. wolhynica nicht möglich ist. Es fehlt also der schlüssige Beweis für die ätiologische Bedeutung der von Jungmann und Kuczinski gesehenen Gebilde.

Jungmann und Kuczinski suchten einen weiteren Beweis der Pathogenität ihrer Gebilde durch Übertragungsversuche auf Mäuse zu erbringen, die sie intraperitoneal mit Blut von Fünftagefieberkranken infizierten. Sie geben an, daß fast alle Tiere starben und daß im Blut und in den Organen die Erreger nachweisbar waren. His sah schon früher bei intrakardialer und intraperitonealer Infektion von Meerschweinchen gleichfalls die Gebilde reichlich im Ausstrich von Milz, Leber und Knochenmark. Werner und Hänßler, ebenso wie da Rocha-Lima erhielten bei Mäuseversuchen stets negative Resultate. Im Blut infizierter ebenso wie nichtinfizierter Läuse fanden sie die gleichen mikroskopischen Gebilde; sie können also die Ergebnisse von Jungmann und Kuczinski nicht bestätigen. Negativ verliefen auch Übertragungsversuche von Wer-

ner und Hänßler auf zwei Hunde und ein Meerschweinchen, von Brasch auf Kaninchen. Bei Impfung von Meerschweinchen scheint ab und an ein positives Resultat erzielt zu werden. Töpfer sowohl wie da Rocha-Lima konnten in einigen Versuchen Fieber erzeugen, das nach Töpfer wie beim Fleckfieber verläuft, nach da Rocha-Lima aber einen periodisch undulierenden Charakter zeigte. Da Rocha-Lima konnte dieselben Temperaturerscheinungen bei mit Urin von Fünftagefieberkranken geimpften Meerschweinchen hervorrufen, was nach seiner Meinung dafür spricht, daß das Virus mit dem Harn entleert wird, ein Umstand, der die vielfach beobachtete Ansteckung in läusefreien Lazaretten erklären könne. Endlich bekam er dieselbe febrile Reaktion bei einem Meerschweinchen, das mit Blut eines Wolhynikers gespritzt war, der nach typischer Erkrankung bereits mehrere Wochen lang ohne jegliche, sei es objektive oder subjektive Erscheinung war und als geheilt entlassen werden sollte. Er denkt daran, daß das wolhynische Virus nicht nur während des Fieberstadiums, sondern auch längere Zeit nach Verschwinden der Krankheitserscheinungen im Blut vorhanden ist, so daß mit der Verbreitung der Krankheit durch gesunde Virusträger gerechnet werden muß*).

Übertragungen von Mensch zu Mensch sind zuerst von Werner und Benzler versucht worden. Es gelang ihnen nicht, durch subcutane Impfung mit dem Blut von an wolhynischem Fieber Erkrankten im Selbstversuch die Krankheit zu übertragen. Dasselbe negative Resultat bekamen Jungmann und Kuczinski. Dagegen verliefen Selbstversuche von Werner und Benzler bei intramuskulärer Einverleibung des Krankenblutes positiv nach einer Inkubation von 20 bis 23 Tagen. Werner und Benzler machten ferner an sich Versuche über Wirkung des Bisses von Läusen, die an Kranken mit wolhynischem Fieber infiziert worden waren. Werner erkrankte 8 Wochen später. Jungmann und Kuczinski machten denselben Versuch. Kuczinski erkrankte nach einer Inkubationszeit von 27 Tagen. Die Beweiskraft der Versuche muß nach dem langen Intervall zwischen Biß und Einsetzen der Erkrankung (4 bis 8 Wochen!) als fraglich angesehen werden. Die Übertragbarkeit durch intravenöse und

*) Nach Abschluß der Arbeit erschien eine Veröffentlichung von Strizower, in der er über gelungene Übertragungsversuche auf Katzen und Mäuse berichtet. Von sechs Katzen, welche intramusculär injiziert wurden, starben fünf und zwar vier, bei denen eine Übertragung mit Blut kranker Menschen vorgenommen war, eine, die durch Einspritzung von Milzbrei einer erkrankten Maus infiziert wurde. Die Tiere erkrankten mit Temperatursteigerungen, heftigen tetanischen Krämpfen und Paresen. Die Übertragung auf Mäuse gelang in zwanzig Fällen; vierzehn Tiere starben und zwar gleichfalls unter Lähmungserscheinungen. Die Sektion ergab keinen pathologischen Befund.

Unter neun Übertragungsversuchen von Mensch zu Mensch durch intraglutäale Injektion von Patientenblut und Läuseinfektion fielen fünf positiv aus. Die Inkubationszeit betrug zweimal ca. 60 Tage, einmal 43, einmal 34, einmal 14 Tage (Inkubation bei den Katzenversuchen 8 bis 41 Tage, bei den Mäusen wenige Stunden bis 2 Tage).

intramuskuläre Injektion des Blutes von Patienten wurde auch von Mc. Nee, Renshow und Brunt nachgewiesen. Die Übertragung gelang nicht bei Injektion von Serum allein, ausgenommen wenn vorher Hämolyse hervorgerufen wurde. Das Virus sei nicht filtrierbar. Es scheint an die Erythrocyten gebunden zu sein, da gewaschene Blutkörperchen infektiös bleiben.

Was die im Blute von Kranken mit wolhynischem Fieber gefundenen Gebilde anbelangt, so bestreitet da Rocha-Lima durchaus ihre Beweiskraft und meint, daß die auf diese Befunde aufgebauten Ansichten vorläufig nur als reine Hypothesen aufzufassen seien. Dieselbe Ansicht äußert Werner auf Grund zahlreicher Untersuchungen. Da Rocha-Lima berichtet, daß er im Blut von Wolhynikern (frisches Blut, Blutausstrich und dicker Tropfen) zwar dieselben Gebilde wie His, Jungmann und Kuczinski und Töpfer gesehen habe, daß er aber nicht imstande sei, sie von den gleichfalls bei anderen Kranken bzw. normalen Menschen vorkommenden Gebilden zu unterscheiden. Übrigens lehnen die Jungmannsche Theorie auch Benzler, Munk, Enderle und Schilling ab.

Wir selbst haben gleichfalls Hunderte von Blutpräparaten (Ausstriche und dicke Tropfen) beim wolhynischen Fieber und anderen Krankheiten untersucht. Wir haben bei wolhynischem Fieber fast regelmäßig die His-Jungmannschen Gebilde in geringer Zahl auffinden können. Andererseits aber konnten wir im Blute Normaler und von anderen Kranken (Tuberkulose, Pneumonie, Pleuritis, Malaria usw.) häufig Gebilde finden, die wir von denen im Blute von Fünftagefieberkranken nicht unterscheiden können. Wenn Jungmann und Kuczinski 1 mal im Lumbalpunktat Fünftagefieberkranker mit Meningismus die Gebilde finden konnte, so können wir dem entgegenhalten, daß wir den gleichen Befund einmal bei einer epidemischen Meningitis zu erheben vermochten. Wir möchten uns also durchaus der Ansicht von da Rocha-Lima anschließen, daß diese mikroskopischen Feststellungen keine geschlossene ätiologische Beweiskraft besitzen.

Brasch und ebenso Galambos und Rocek konnten in Ausstrichpräparaten Diplokokken nachweisen, die in relativ großer Zahl vorhanden waren. Brasch fand dieselben Körperchen auch einmal in der Milz. Wie Jungmann und Kuczinski, da Rocha-Lima und andere, so glauben auch wir, diesen Befunden keine Bedeutung beimessen zu dürfen. Die von Korbsch im hängenden Tropfenpräparat und Ausstrich gesehenen Fäden, die er als gekörnte Spirochäten anspricht, werden von Knack als Blutfäden (Hämatarachnien) erklärt. Müller, Riemer und Koch meinen Spirochäten im Blute von Fünftagefieberkranken gefunden zu haben. Die Befunde von Müller und Riemer — übrigens haben auch schon Werner und Töpfer Spirochäten gelegentlich gefunden, ohne ihnen größeren Wert beizumessen — sind so vereinzelt, daß die Diskussion über ihre Bedeutung als Erreger zunächst noch zurückgestellt werden muß. Riemer fand

seine Spirochäte nicht nur im Ausstrichpräparat (Färbung mit Löfflers Methylenblau) bei einem klinisch als Fünftagefieber diagnostizierten Krankheitsfalle, sondern es war ihm auch möglich, durch Aussaat von Krankenblut in steriles, inaktiviertes menschliches Serum eine Vermehrung von gleichgestalteten Spirochäten zu erzielen. Er hält sich bis zu einem gewissen Grade für berechtigt, in diesem Falle von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen der Krankheit uud den nachgewiesenen Spirochäten zu sprechen, will aber vorläufig selbst keine allgemeinen Schlüsse ziehen. Koch will regelmäßig mit Carbolfuchsinfärbung zarte, perlschnurartige Gebilde von verschiedener Körnung gefunden haben, die er als Involutionsformen der Recurrensspirochäte deutet, wie er überhaupt das wolhynische Fieber als eine geschwächte Recurrens ansieht. Wir selbst haben zahlreiche Untersuchungen des Blutes von an wolhynischem Fieber Erkrankten auf Spirochäten auch mit der Kochschen Methode vorgenommen, ohne je ein positives Resultat zu erzielen, und glauben daher auch diese Ansicht ablehnen zu müssen. Die von Zollenkopf beschriebenen Erythrocyteneinschlüsse und die von Schmidt abgebildeten protozoenähnlichen Körperchen (vermutlich Blutplättchen) erwähnen wir nur der Vollständigkeit halber.

Kayser erklärt das wolhynische Fieber für eine Abart der Malaria. Wir können das ebensowenig anerkennen, wie den von Koch vertretenen Zusammenhang des Fünftagefiebers mit der Recurrens. Auch Werner wendet sich neuerdings energisch gegen die Kochschen Anschauungen. Wenn Koch für seine Ansicht ins Feld führt, daß er auf dem östlichen und südöstlichen Kriegsschauplatz häufig Recurrens und wolhynisches Fieber gleichzeitig gefunden habe, so ist doch mindestens ebenso sicher, daß das wolhynische Fieber im Osten wie im Westen auftritt, ohne daß Recurrens gleichzeitig vorhanden wäre. Wir haben im Osten trotz zahlreicher Fälle von wolhynischem Fieber in den letzten Jahren nur ganz vereinzelt Recurrens und dann stets bei Zivilpersonen gesehen*).

---

*) Nach Abschluß der Arbeit erschien eine Mitteilung von Seliger, der angibt, daß er mit einer modifizierten Gallenanreicherungsmethode bei Fünftagefieber Typhusbacillen im Blute der Kranken nachweisen konnte, so daß die Krankheit als atypischer und irregulärer, vielleicht in erster Linie durch die Schutzimpfung abgeänderter Typhus anzusehen sei. Wir haben mit der Methode von Seliger bei echtem wolhynischen Fieber vergebens nach Typhusbacillen gesucht und möchten daher eine Identität des wolhynischen Fiebers mit Typhus durchaus ablehnen. Wie die Beziehungen in Wirklichkeit, sind haben wir im Kapitel „Differentialdiagnose" ausführlich besprochen.

Hier muß ferner eine nach Drucklegung unserer Abhandlung erschienene Arbeit von Oeller Erwähnung finden, in der er die Behauptung aufstellt und zu begründen sucht, daß der Quintanaanfall als anaphylaktische Reaktion eines sensibilisierten Typhuskranken aufzufassen sei. Es handelt sich um eine rein theoretische Deduktion, bei der sogar der einfache Versuch, die Theorie durch zweckentsprechende Untersuchung einer größeren Reihe von Quintanakrankheitsfällen zu stützen, unterlassen wurde. Es wurde nur die Quintana sicheren und unsicheren Typhusfällen einerseits, der Anaphylaxie andererseits gegenübergestellt. Man kann sich aber durch bakteriologische und serologische Untersuchung von

Überblickt man den heutigen Stand der ätiologischen Forschung, so muß man bei Anlegung einer scharfen Kritik die Anschauung vertreten, daß für keinen der angegebenen Erreger bisher ein vollgültiger Beweis beigebracht wurde.

## II. Pseudogrippe.

Wir haben schon mehrfach darauf hingewiesen, daß influenzaähnliche Krankheiten sehr leicht zu Verwechslung mit wolhynischem Fieber führen können. Wir hatten im Osten Gelegenheit eine derartige Erkrankung kennen zu lernen, die in den verschiedensten Lazaretten auftrat und bald als Malaria, bald als wolhynisches Fieber oder als Masern und Scharlach oder Typhus geführt wurde; und doch handelt es sich um ein Krankheitsbild, das klinisch scharf umschrieben war und zweifellos eine selbständige Stellung zu beanspruchen hat. Wegen der sicherlich häufigen Verwechslung mit dem wolhynischen Fieber, und weil wir den Verdacht haben, daß selbst in den in der Literatur niedergelegten Kurven von wolhynischem Fieber eine ganze Reihe von Kurven dieser grippeartigen Infektionskrankheit untergelaufen sind, halten wir es für nötig, sie anschließend an das wolhynische Fieber ausführlich zu besprechen.

Wir haben die Krankheit „Pseudogrippe" genannt, weil ihr klinisches Bild der Influenza am nächsten kommt, wobei wir betonten, daß damit nur ein Krankheitsbild charakterisiert wird, ohne daß über den Erreger etwas Bestimmtes ausgesagt, noch die nosologische Stellung festgelegt werden soll.

### 1. Prodrome und Initialerscheinungen.

In einzelnen wenigen Fällen wird angegeben, daß Kopfschmerzen, Gliederschmerzen und leichtes Unwohlsein einen Tag vor Ein-

---

Wolhynikern leicht davon überzeugen, daß die Krankheit mit Typhus nichts zu tun hat, auch nicht mit einer Typhustoxikose; die klinischen Erfahrungen (Verhalten von Puls, vom Blut, der Milz usw.) sprechen gleichfalls dagegen. So wie Oeller das wolhynische Fieber, könnte man schließlich jede Infektionskrankheit mit der Anaphylaxie erklären, eine Schematisierung, wogegen vorerst nicht scharf genug Stellung genommen werden kann (s. auch die Ausführungen Schittenhelms auf dem Kongreß f. innere Mediz. 1913). Wer Gelegenheit hatte, Klinik und Epidemiologie des wolhynischen Fiebers im Felde an einer großen Zahl von Fällen kennen zu lernen, wird sicherlich nicht im Zweifel sein, daß es sich um eine selbständige, scharfumrissene Krankheit handelt.

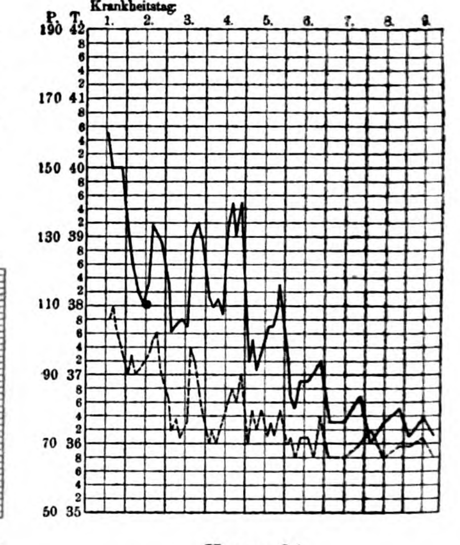
Härpfer hat auf Blutagarplatten bei wolhynischem Fieber im Anfall Bakterien gezüchtet, die in drei verschiedenen Formen wuchsen, als kurze elliptische z. T. polare Stäbchen, als plumpere Stäbchen, aus denen sich die kleineren wieder entwickelten und endlich als fadenförmige Gebilde. Alle diese Formen gehen ineinander über und stellen nach H. Entwicklungsstadien des Erregers dar. Er hebt die Ähnlichkeit der verschiedenen in der Literatur beschriebenen Formen mit seinen Befunden hervor und meint, daß sie identisch seien. Tierversuche (zwei Meerschweinchenversuche) fielen positiv aus. Im Blute konnten die Erreger (Fadenformen) wieder gezüchtet werden.

setzen des Fiebers bestanden. Im allgemeinen beginnt die Krankheit plötzlich ohne Prodrome mit raschem Anstieg des Fiebers. Zugleich treten heftige Kopfschmerzen, besonders in der Stirngegend auf. Das Krankheitsgefühl, allgemeine Mattigkeit, Abgeschlagenheit und Appetitlosigkeit sind von vornherein sehr erheblich. In etwa der Hälfte der Fälle wird über mehr oder weniger heftige Gliederschmerzen, Kreuz- und Rückenschmerzen geklagt. Schwindelgefühl ist nicht selten vorhanden. In etwa 10 Proz. der Fälle bestehen Brustschmerzen, die bald rechts-, bald linksseitig sind, in ebenso vielen Fällen auch Leibschmerzen. Diese sind entweder diffus oder auch lokalisiert, so daß z. B. einer unserer Fälle als Appendicitis in das Lazarett eingeliefert wurde. Nur selten wurde über Schnupfen und Husten geklagt, einigemal über Halsschmerzen, einmal über Ohrenschmerzen. Erbrechen bestand in etwa 2 Proz., Durchfälle in etwa 4 Proz. unseres Materials. Wenn die Kranken ins Lazarett eingeliefert werden, machen sie fast stets den Eindruck einer schweren Infektion. Ein Teil ist mehr oder weniger apathisch, in einzelnen Fällen sahen wir schwere Delirien und Verwirrtheit.

## 2. Fieber.

Das Fieber setzt plötzlich ein. Es wird in etwa 50 Proz. der Fälle von Schüttelfrost, in den anderen von Frösteln begleitet. Es steigt dann rasch auf 39 bis 40° an. Die Fieberdauer beträgt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle 7 bis 9 Tage. Doch kommen auch kürzere Fieberperioden von 4 bis zu 6 Tagen, vereinzelt auch von noch kürzerer Dauer (2 bis 3 Tage) zur Beobachtung. Ein längeres Fieber als 9 Tage ist sehr selten; wir sahen nur je einmal eine 10-,

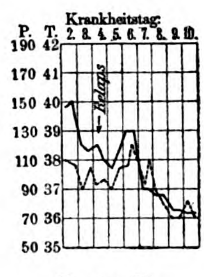
Kurve 23.

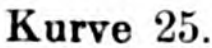



Kurve 24.

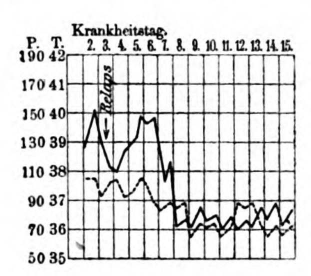
11- und 14 tägige Dauer. Während also in der Länge des Fiebers eine gewisse Gleichmäßigkeit besteht, bietet die Fieberkurve an sich ein recht wechselndes Bild. In einem großen Teil der Fälle verläuft das Fieber in den ersten. 3 bis 5 Tagen kontinuierlich (Kurve 23), um

dann einen remittierenden oder intermittierenden Typus anzunehmen und lytisch zur Norm abzufallen. In anderen Fällen ist das Fieber von Anfang an stark remittierend (Kurven 24 und 30), wobei sich wie



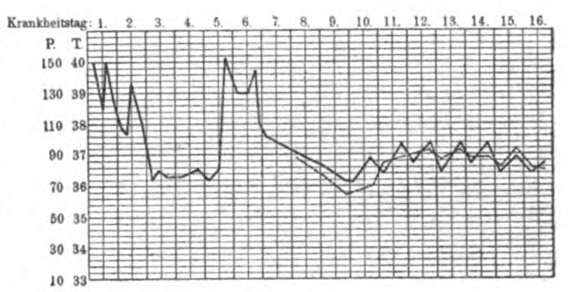


Kurve 25.

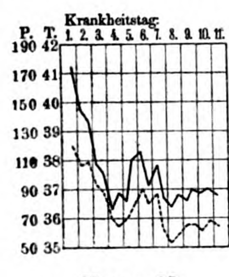



Kurve 26.

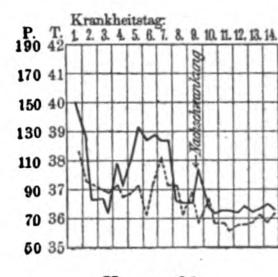
bei der Influenza zu Beginn und Schluß des Fiebers häufig eine besonders tiefe Remission findet. Charakteristisch ist, daß die Temperaturkurve häufig eine sattelförmige Einsenkung aufweist, die bis zu normaler Temperatur heruntergehen kann. Es entspricht dies den Fieberkurven, wie sie Leichtenstern für die Influenza abbildet und als Influenzarelaps bezeichnet hat (Kurve 24 und 26). Auch die Form der sog. bileptischen Influenzakurve haben wir bei unseren Fällen einige Male gesehen (Kurve 27, 28 und 29). Der Fieberverlauf hat also weitgehendste Ähnlichkeit mit dem der Influenza, mit der er auch den lytischen Abfall in der Regel gemein hat. Nur ausnahmsweise



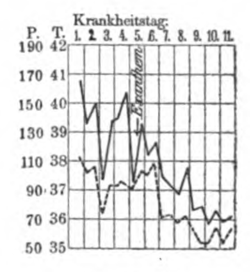

Kurve 27.




Kurve 28.



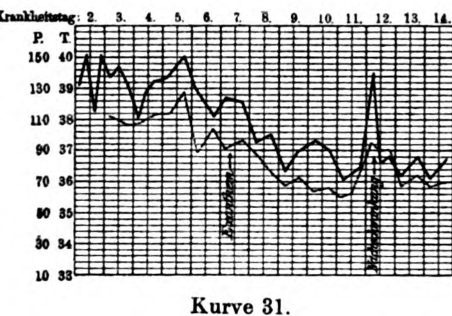

Kurve 29.



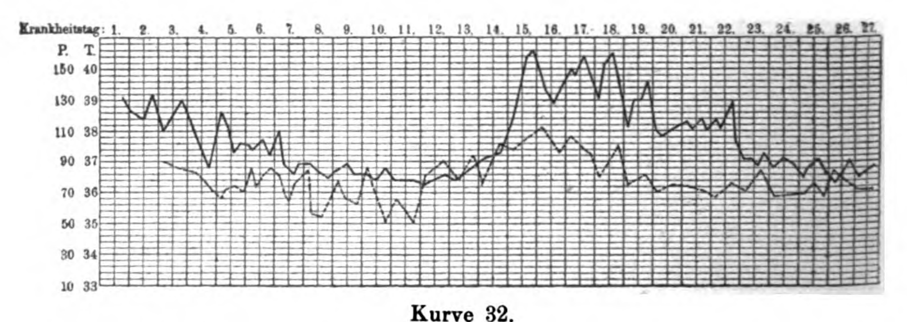

Kurve 30.

sahen wir kritischen Temperaturabfall, häufiger dagegen pseudokritische Temperaturabstürze, die dann fast immer mit starkem Schweißausbruch einhergingen. In ca. 15 Proz. der Fälle kommt es nach vollständiger Entfieberung zu einem meist 1 tägigen, selten 2 bis 3 tägigen erneuten

Fieberanstieg, der entweder kurz hinter der Entfieberung oder auch erst nach längerer Zeit auftritt, ohne aber eine Regelmäßigkeit, wie etwa bei der Febris wolhynica, zu zeigen. Man bezeichnet diese Fieberbewegung am zweckmäßigsten als **Nachschwankung**, zumal mit ihr keine erneuten krankhaften Erscheinungen verbunden sind (Kurve 29 und 31). In 2 Fällen sahen wir je 2 derartige Nachschwankungen auftreten. Auch echte **Rezidive** kommen gelegentlich vor, bei denen der erneute Anstieg der Temperatur mit dem Wiederauftreten der Beschwerden verbunden ist. Die Dauer der Rezidive schwankt zwischen 3 bis 8 Tagen, wobei das Rezidiv eine längere Dauer haben kann als das Anfangsfieber (Kurve 32 und 33).




Kurve 31.




Kurve 32.

Kurve 33.

### 3. Rheumatisch-neuralgische Symptome.

Wie bereits bemerkt, bestanden in etwa der Hälfte der Fälle Schmerzen in den Gliedern, im Rücken und im Kreuz. Spontane Schienbeinschmerzen wie bei Febris wolhynica waren nie vorhanden, dagegen in 2 Fällen leichte Druckempfindlichkeit der Schienbeine. In einem Teil der Fälle war die Oberschenkel- und Wadenmuskulatur, selten auch die Armmuskulatur druckempfindlich, sowie die Nervendruckpunkte der oberen und unteren Extremitäten. In mehreren Fällen wurden Gelenkschmerzen angegeben, einmal fand sich ein akuter Erguß im Kniegelenk, einmal eine Schwellung des Großzehengelenkes. In 2 Fällen trat während des Verlaufes eine einseitige Trigeminus-, in 2 anderen eine Supraorbital-Neuralgie hinzu, die mit Abklingen des Fiebers verschwand, einmal wurde eine Intercostalneuralgie beobachtet.

Von Allgemeinstörungen des Nervensystems fanden sich, wie oben angeführt, im Beginn Delirien und Benommenheit, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit. Störungen der Motilität und Sensibilität und auch der Reflexe fehlten.

### 4. Veränderungen an den übrigen Körperorganen.

Haut und Schleimhäute. In 10 Proz. der Fälle sahen wir einen Herpes labialis. Besonders wichtig war das Auftreten von flüchtigen Exanthemen in ca. 15 Proz. der Fälle. Sie hatten einen morbilliformen oder scarlatinösen Charakter oder zeigten eine Mischform, indem an Brust und Armen eine morbilliforme und an den Oberschenkeln eine scarlatinöse Röte bestand. Überhaupt war der Ausschlag meist regionär und bevorzugte vor allem Brust, Schultergegend, Rücken und die Innenseite der Extremitäten. Nur in einem Falle war eine fleckige Rötung des Gesichts festzustellen. Das Exanthem trat immer erst im Verlauf der Erkrankung, meist am 4. bis 6. Tag auf und fiel zusammen mit dem Beginn des Temperaturabfalls. Enantheme bestanden nicht, ebensowenig Schuppung. Die Exantheme waren sehr flüchtig und dauerten in der Regel kaum 24 Stunden. Es ist daher wohl möglich, daß ein solches Exanthem übersehen wird und die Prozentzahl des Auftretens sich noch höher stellt.

Sehr häufig besteht eine katarrhalische Conjunctivitis, vereinzelt mit Lichtscheu. Sie klingt in der Regel sehr schnell ab, so daß sie vielfach übersehen wird, wenn nicht besonders darauf geachtet wird. Ausnahmsweise dauert die Conjunctivitis bis in die Rekonvaleszenz hinein. Sehr häufig ist eine Rötung der Schleimhaut der Rachenorgane, jedoch ohne Belag auf den Tonsillen. Dabei wurde nur in einzelnen Fällen über leichte Halzschmerzen geklagt.

Atmungsorgane: In etwa 11 Proz. fand sich eine leichte Bronchitis. Schwer katarrhalische oder gar pneumonische Erscheinungen waren nie festzustellen. Der Auswurf ist, wenn vorhanden, schleimig und enthält keinerlei besondere Bestandteile, vor allem keine Influenzabacillen.

Kreislauforgane: Am Herzen findet sich nichts Abnormes. Der Blutdruck ist im Beginn zuweilen erniedrigt. Die Pulsfrequenz ist in der Hälfte der Fälle der Temperatur entsprechend gesteigert, in der anderen Hälfte findet sich eine mehr oder weniger stark ausgesprochene relative Bradykardie, so daß namentlich in den ersten Tagen ein typhusähnliches Kurvenbild zustandekommt.

Verdauungsorgane: Die Zunge ist meist stark weißlich belegt. Das Abdomen ist in etwa 10 Proz. der Fälle diffus leicht druckempfindlich, besonders häufig im linken Hypochondrium. In mindestens 12 Proz. bestand Durchfall, die Stühle waren dünnflüssig, von hellgelber Farbe 5- bis 6mal am Tage ohne Blut- und Schleimbeimengungen. Es bestanden weder Tenesmen noch kolikartige Schmerzen. Die Stühle enthielten keine spezifischen Keime.

Milz und Leber: Die Milz war in ca. 11 Proz. deutlich vergrößert. Wenn sie zu fühlen war, war sie weich und druckempfindlich. In den Fällen, wo sie nicht palpabel war, wurde gleichfalls häufig bei der Palpation in der Milzgegend Schmerz angegeben. Die Leber war mit einer Ausnahme (s. unten) nie vergrößert oder druckschmerzhaft.

Niere: Im Urin konnte häufig eine febrile Albuminurie vereinzelt bis zu $^1/_3$ Promille nachgewiesen werden. Mitunter fanden sich im Sediment vorübergehend große Mengen kleiner, kurzer, granulierter Cylinder, ähnlich den Külzschen. Einige Male wurden auch rote Blutkörperchen und Leukocyten in spärlicher Anzahl im Sediment gefunden. Eine ausgesprochene Nephritis bestand nie. Die Diazoreaktion war stets negativ.

Blut: Das rote Blutbild zeigte keine Besonderheiten. Die Leukocytenzahlen waren häufiger normal oder unternormal (Leukopenie bis 4000), seltener leicht vermehrt, 10 bis 12000. Qualitativ fand sich entweder eine normale Zusammensetzung oder aber eine Vermehrung der neutrophilen Zellen, die auch bei gleichzeitiger Leukopenie vorhanden war. In der Rekonvaleszenz findet sich eine postinfektiöse Lymphocytose und Ansteigen der Eosinophilen, die während des Fiebers abgesunken waren.

## 5. Verlauf und Prognose.

Der Verlauf war ein durchaus gutartiger. Alle Kranken wurden nach mehr oder weniger langer Rekonvaleszenz wieder dienstfähig. Die Beschwerden verloren sich bei einem Teil der Fälle rasch mit Abklingen des Fiebers, andere allerdings blieben im Anschluß an die Erkrankung noch wochenlang schlapp und hinfällig. Sie klagten über Schwindelanfälle oder über leichtere Herzbeschwerden, wobei dann meist eine länger dauernde Tachykardie festgestellt werden konnte. Oft hielten auch die rheumatischen Schmerzen und die Druckempfindlichkeit der Muskulatur noch längere Zeit an. Einmal fand sich ein Ödem der Knöchel nach dem ersten Aufstehen.

In zwei Fällen kam es zu Neuritiden; in dem einen handelte es sich um eine typische einseitige periphere Facialisparese, bei dem

anderen um eine linksseitige Plexusneuritis mit Druckempfindlichkeit der Plexusgegend und typischer Lähmung. Die Neuritiden stellten sich im Anfang des Fiebers ein, ohne daß der weitere Verlauf der Krankheit durch sie eine Änderung erfuhr. Ein Fall verlief mit Ikterus. Er zeigte am 6. Tage ein scarlatiniformes Exanthem, auf das am 7. Tage der Ikterus folgte. Der Verlauf war wie bei den übrigen Fällen, Ikterus und begleitende Leberschwellung gingen sehr bald zurück und die Rekonvaleszenz verlief ungestört.

Zu den Besonderheiten des Verlaufes gehören die bereits erwähnten kurzen Nachschwankungen der Temperatur, die keine Steigerung oder Neuauftreten der Beschwerden mit sich brachten.

Vereinzelt sahen wir Rezidive, bei denen erneut länger dauernde Temperatursteigerungen sich einstellten mit dem Auftreten stärkerer Beschwerden wie Kopf- und Gliederschmerzen u. a. Dabei zeigte einmal das Rezidiv ein intensiveres und länger dauerndes Bild als der Anfang der Krankheit.

## 6. Diagnose und Differentialdiagnose.

Fassen wir nochmals die Erscheinungen kurz zusammen, so handelt es sich um eine Erkrankung, die akut unter Frösteln oder Schüttelfrost mit allgemeinem schwerem Krankheitsgefühl und Gliederschmerzen beginnt und hohes Fieber zeigt, das zuerst kontinuierlichen und dann remittierenden Charakter hat und meist in 7 bis 9 Tagen abgefallen ist. Sie geht mit nervösen Störungen, in einem kleinen Teil mit enteritischen, seltener noch mit leichten bronchitischen Erscheinungen einher. Bei einem Teil der Fälle fanden sich aber auch nur nervöse Beschwerden (Kopfschmerzen, Benommenheit). Außer dem Fieber ist kein objektiver Befund zu erheben. Manche Fälle verlaufen abortiv, einzelne rezidivierend. In einer großen Anzahl fanden sich masern- und scharlachähnliche Exantheme.

Das Krankheitsbild hat die weitgehendste Ähnlichkeit mit der typischen Influenza. Temperaturkurven, subjektive Klagen, objektiver Befund und Verlauf stimmen mit dem bekannten Bild der Influenza gut überein. Es fehlt zwar der Befund von Influenzabacillen, doch ist darauf kein zu großes Gewicht zu legen. Bei der großen Influenzaepidemie des Jahres 1918 wurde der Influenzabazillus häufig genug nicht gefunden. In einigen anderen Punkten weicht die Erkrankung vielleicht von dem Bilde der Influenza etwas ab. Vor allem ist das beinahe völlige Fehlen von katarrhalischen Erscheinungen der Lunge hervorzuheben. Wo gelegentlich eine leichte Bronchitis bestand, verschwand sie sehr schnell wieder und führte nie zu Lungenkomplikationen. Die weitaus überwiegende Mehrzahl der Fälle war überhaupt frei von entzündlichen Erscheinungen der Luftwege. Wenn Exantheme auch bei der Influenza des Jahres 1918 beobachtet wurden, so ist die Häufigkeit ihres Auftretens doch weit geringer wie bei der Pseudogrippe. Die Inkubationszeit beträgt bei

der Influenza 2 bis 3 Tage. Wir beobachteten einen Fall, der wegen leichter Ruhr in das Lazarett aufgenommen wurde und erst nach 14 Tagen in typischer Weise erkrankte, ohne daß Grippefälle in dem Lazarett als Infektionsquelle in Betracht kamen. Es handelte sich auch nicht um eine Massenerkrankung, wie sie bei der Influenza doch meistens durch Übertragung von Fall zu Fall zustandekommt. Damit stimmt überein, daß wir nie eine Übertragung im Lazarett beobachten konnten: Die Truppen lagen sämtlich in sumpfigem Gelände oder die Kranken gaben an, daß sie in sumpfigen Gegenden gearbeitet hatten. Von einem Arbeitskommando erkrankte z. B. ein größerer Teil derjenigen, die in sumpfigem Gelände Heu machten, während bei den anderweitig Beschäftigten keine Erkrankungen vorkamen.

Die Krankheit zeigt also in einigen Punkten eine Abweichung gegenüber der Influenza.

Eine Einreihung in andere bekannte Infektionskrankheiten kommt nicht in Betracht. Typhus und Paratyphus, mit denen die Erkrankung in den ersten Tagen durch ihre Continua, die Bradykardie und Leukopenie eine kurzdauernde Ähnlichkeit hat, werden durch den völlig negativen bakteriologischen Befund und durch das gesamte klinische Bild ausgeschlossen. Die Krankheit hat öfter zu einer Verwechslung mit Masern und Malaria geführt. Letztere ist durch den negativen Plasmodienbefund ohne weiteres auszuschließen. Von den Masern unterscheiden sich die mit Exanthem einhergehenden Fälle schon dadurch, daß das Exanthem häufig gemischt ist und erst am Ende der Continua oder gar in den ersten Tagen des Fieberabfalles auftritt. Auch fehlen das Enanthem, die Koplikschen Flecken, die Schuppung und die Diazoreaktion. Um wolhynisches Fieber kann es sich dem ganzen Verlauf nach nicht handeln. In der Zeit, wo wir die Krankheitsfälle sahen, war die Febris quintana selten, die ja überhaupt mehr in den Wintermonaten sich zeigt. In gewissem Sinne ähnelt die Erkrankung dem Papataccifieber, das auch plötzlich mit raschem Fieberanstieg, heftigen Kopf- und Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, Bradykardie, Conjunctivitis, Diarrhöen und in einem Teil der Fälle mit flüchtigen Exanthemen einhergeht. Doch ist der Fieberverlauf hier wesentlich kürzer, meist 3, selten 4 bis 7 Tage, und die Inkubationszeit beträgt 5 bis 7 Tage. Vor allem aber fehlt der Überträger, die Papataccifliege. In diese differentialdiagnostische Gruppe wird auch das Deugnefieber zu rechnen sein, das durch Culex fatigans übertragen wird und eine weitgehende Ähnlichkeit mit dem Papataccifieber hat. Die Kardinalsymptome sind plötzlicher Ausbruch, Gelenk- und Muskelschmerzen, kurzer, oft „gesattelter“ Fieberverlauf und Hypoleukocytose. Atypische und abortive Fälle sind häufig. Fast stets werden in den späteren Stadien (3. bis 5. Krankheitstag) mit oder ohne Fieberanstieg ausgesprochen masern-, scharlach- und urticariaähnliche Exantheme, oft auch nur einzelne Roseolen beobachtet, die aber zum Unterschied zu den Exanthemen unserer Krankheitsgruppe stark jucken und kleienförmig abschuppen. Endlich sind noch die

Three day, Six day und Seven day fever zu erwähnen, die alle dem Deugne außerordentlich ähnlich sind. Nur fehlen z. B. beim Seven day fever die heftigen Gelenkschmerzen.

Wir haben also ein selbständiges Krankheitsbild vor uns, das wohlcharakterisiert ist. Vielleicht deckt sich mit der Pseudogrippe eine Krankheit, die Ludwig unlängst kurz beschrieben hat und der er den Namen Febris palustris remittens gab. Auch Pagenstecher hat unter Berufung auf Ludwig über einschlägige Beobachtungen berichtet, die er aber fälschlicherweise dem wolhynischen Fieber zurechnet. Von unseren Fällen unterscheiden sich die Ludwigschen Beobachtungen vor allem dadurch, daß Schüttelfrost und Exanthem bei seinen Fällen fehlen. Seine Fieberkurven entsprechen durchaus den von uns beobachteten. Er hielt die Krankheit für etwas Neues, weist aber auf die Ähnlichkeit mit der Grippe hin.

## 7. Therapie.

Die Therapie ist wesentlich eine symptomatische. Chinin beeinflußte Krankheitsverlauf und Temperatur in keiner Weise. Am besten wirkte Aspirin gegen die Gliederschmerzen. Die Krankheit klingt im übrigen bei Bettruhe ohne jeden medikamentösen Eingriff sehr rasch ab.

## 8. Ätiologie.

Die nach jeder Richtung hin ausgeführten bakteriologischen Untersuchungen verliefen stets negativ. Auch Meerschweinchenversuche führten zu keinem Ergebnisse. Wenn wir in wenigen Fällen bei dieser Krankheit die von Jungmann für das wolhynische Fieber beschriebenen Gebilde im Blut nachweisen konnten, so halten wir diesen Befund doch für völlig belanglos. Es zeigt uns nur wieder, daß diese Gebilde im dicken Tropfen auch bei anderen Krankheiten wie dem wolhynischen Fieber zu finden sind.

## 9. Epidemiologie.

Wir beobachteten die Krankheit von Anfang August bis Ende September, aber auch noch im Oktober 1917 auf dem östlichen Kriegsschauplatz in der weiteren Umgegend der Schara. Sie trat bei den verschiedensten Truppenteilen gleichzeitig auf, um ebenso gleichzeitig wieder zu verschwinden. Abgesehen von einem gehäuften Auftreten bei einem Arbeitskommando konnten wir nirgends beobachten, daß einzelne Truppenteile sich durch stärkeres Befallensein heraushoben. Wie die Krankheit übertragen wird, können wir nicht mit Sicherheit angeben. Es scheint uns aber wenig wahrscheinlich, daß Läuse dabei eine Rolle spielen. Viel eher könnte man bei der Ähnlichkeit der Krankheit mit den durch Mücken übertragbaren Krankheiten der Papataccifieber- und Denguegruppe und bei dem Auftreten in Sumpfgegenden an eine Mückenübertragung denken.

## III. Eine Gruppe zyklischer Fieber mit unklarer nosologischer Stellung.

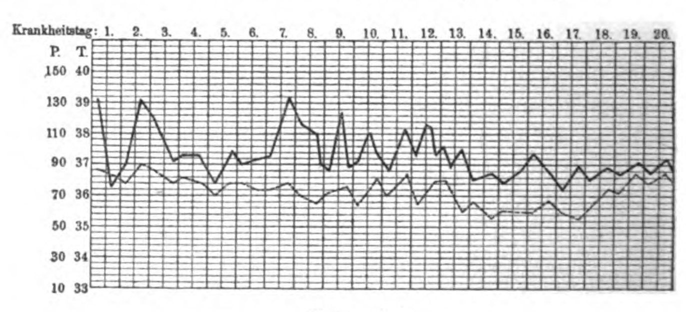
Wir bringen nunmehr eine Gruppe fieberhafter Erkrankungen, die mit dem wolhynischen Fieber eine gewisse Ähnlichkeit haben, indem das Fieber bei ihnen gleichfalls eine gewisse Periodizität aufweist. Sie unterscheiden sich aber vom wolhynischen Fieber dadurch, daß einerseits die Perioden uncharakteristisch sind, zum Teil außerordentlich lange dauern (10 Tage bis 3 Wochen), zum Teil das Fieber einen intermittierenden septischen Charakter trägt. Andererseits fehlen bei ihnen zumeist die charakteristischen klinischen Erscheinungen des wolhynischen Fiebers, vor allem der typische neuralgisch-rheumatische Symptomenkomplex. Die Fälle würden — wenigstens teilweise — unter die typhoid-septische Kategorie von Jungmann und Kuczinski fallen. Wir können uns aber vorerst nicht entschließen, sie dem wolhynischen Fieber zuzurechnen. Die Entscheidung der Zugehörigkeit dieser Fälle wird erst möglich sein, wenn einmal eine bakteriologische Klärung des wolhynischen Fiebers vorliegen wird.

### 1. Prodrome und Beginn.

Bei einem Teil der Fälle beginnt die Krankheit ohne Prodrome; andere klagen einen oder mehrere Tage über Müdigkeit, Schlaffheit der Glieder, Appetitmangel und etwas Kopfschmerzen. Ein Kranker hatte 6 Tage lang vorher leichtes Frostgefühl und Müdigkeit. Der Beginn ist fast stets ein plötzlicher mit raschem Temperaturanstieg. Einzelne klagen über Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Hustenreiz, einmal wurde Durchfall angegeben, einmal Schnupfen und Brustschmerzen. Bei einem Kranken erfolgte der Temperaturanstieg langsam mit gleichzeitigen Schmerzen im Kopf, besonders in der Stirn, im Rücken sowie leichten Gliederschmerzen.

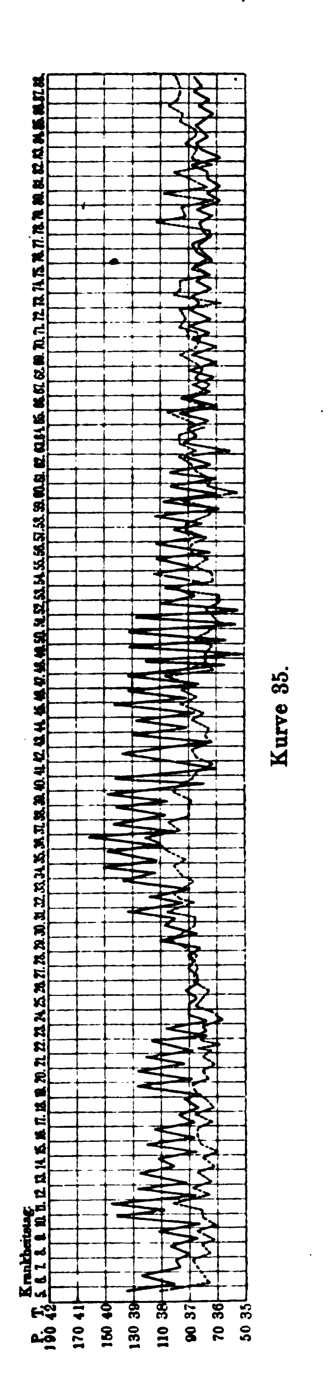
### 2. Fieber.

Das Fieber steigt unter Frostgefühl oder Schüttelfrost rasch zu ziemlicher Höhe, 39—40°, an. Nur einmal war der Temperaturanstieg, wie bereits bemerkt, langsam. Die Gestaltung der Fieberkurven ist eine verschiedene. Ein Teil der Fälle zeigt breite, langanhaltende Wellen,

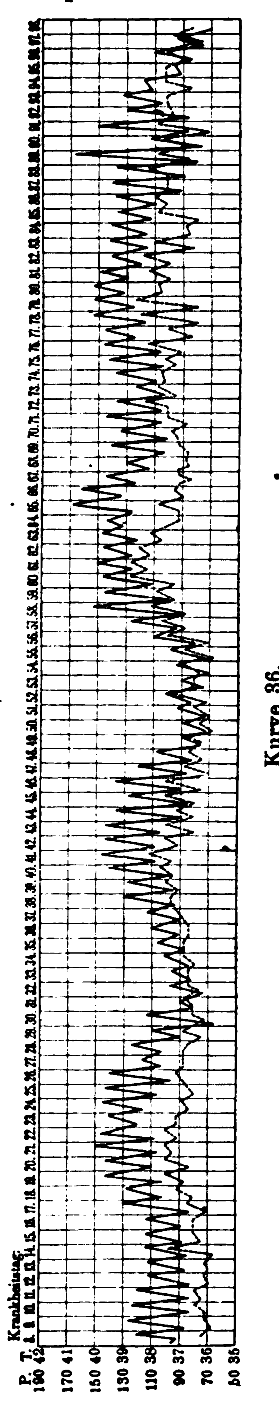



Kurve 34.

deren Basisbreite von 7 Tagen bis zu 3 Wochen beträgt (z. B. Kurve 34 und 35). Dabei weist die Kurve regelmäßige ausgesprochene Remissionen von 2—3° auf, so daß sie einen septischen Charakter trägt.

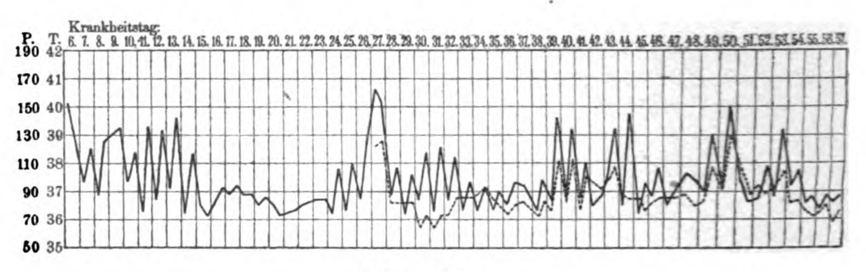


Kurve 35.



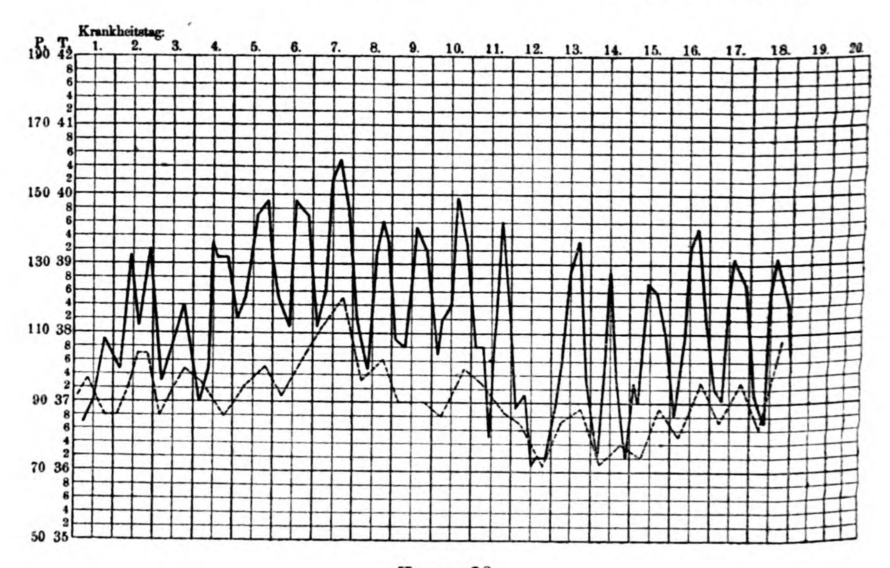
Kurve 36.

Zwischen den einzelnen Wellen befinden sich kurze Perioden von 1 bis mehreren Tagen, in denen sich die Temperatur um oder unter 37° hält, doch kann die Intervalltemperatur auch subfebril zwischen 37—38° oder noch etwas über 38° bleiben. Die Remissionen können auf subnormale Werte heruntergehen wie z. B. in Kurve 35 bis auf 35°. An-




Kurve 37.

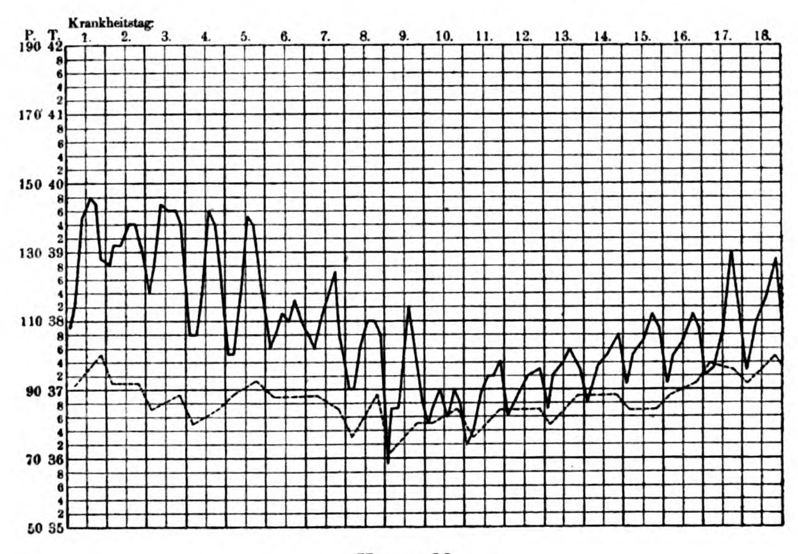
stieg und Abstieg der Welle ist staffelförmig. Zuweilen wie bei Kurve 35 u. 36 kommen dazwischen hinein steile Paroxysmen mit einer Höhe von 40° vor; beim Abklingen zeigt die Kurve noch ein längeres subfebriles Nachfieber, bis schließlich die Temperatur zur Norm zurückkehrt. Ein Fall, Kurve 37, beginnt mit einem 10tägigen Anfangsfieber,



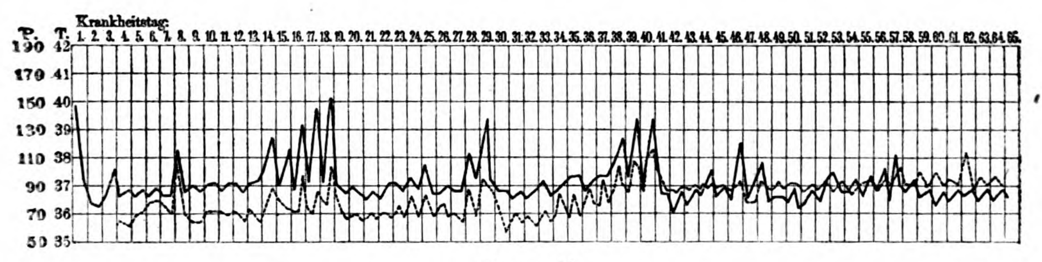

Kurve 38.

das durch die Art seiner starken Remissionen einen wellenförmigen Charakter zeigt; später folgen Wellen von kürzerer Dauer mit ein- oder mehrzackigen paroxysmalen Einlagen. Wie der septisch-remittierende Charakter des Fiebers sich bei häufigeren Messungen darstellt, zeigen die Kurven 38 und 39, welche Ausschnitte aus den Kurven 35 und 36 darstellen.

Einen anderen Typus, der dem wolhynischen Fieber näher kommt, zeigen Kurve 40 u. 41. Bei der ersten kommt zunächst in unregelmäßigen Abständen eine vereinzelte Zacke, dann folgt eine Periode

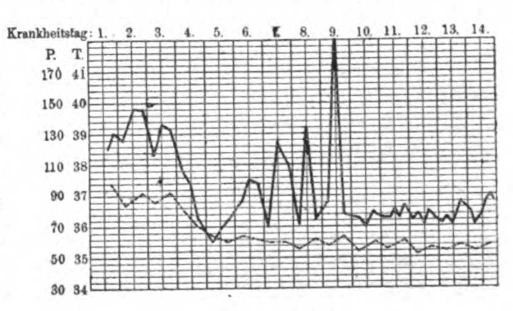



Kurve 39.

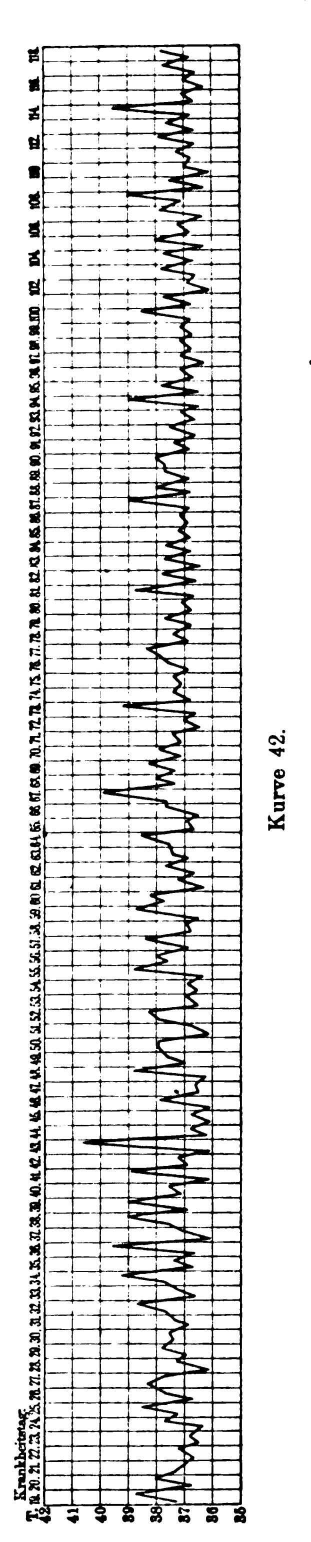



Kurve 40.

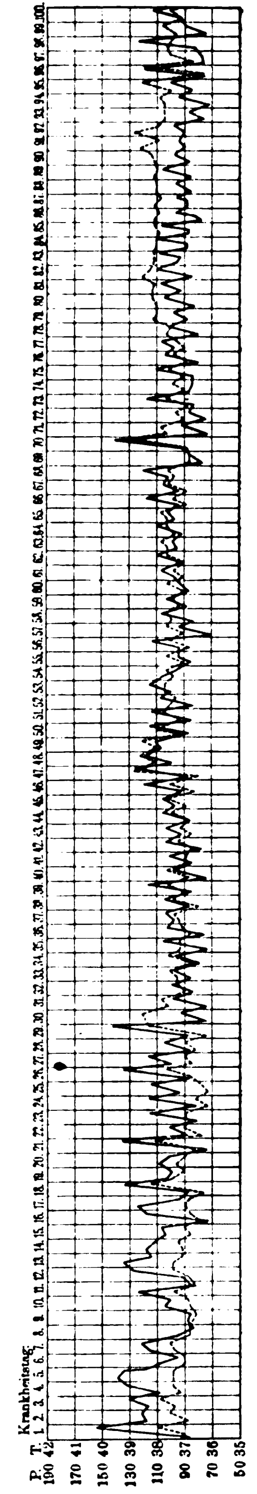
täglicher Fiebererhebungen von paroxysmalem Typus, die nach dem letzten höchsten Anstieg auf 40° plötzlich abfällt und in ein normales Intervall übergeht. Besonders ausgesprochen zeigt diesen Typus Kurve 41 (Russe), bei der die letzte Erbebung von 36,8° auf 42° ansteigt und in einer Stunde auf 36,4° abfällt. Damit ist die Krankheit wie abgeschnitten und die Temperatur bleibt normal. Derartige Kurven, wo mit einem jähen kritischen Absturz das Fieber nach mehr oder weniger langer Periode beendet ist, haben




Kurve 41.



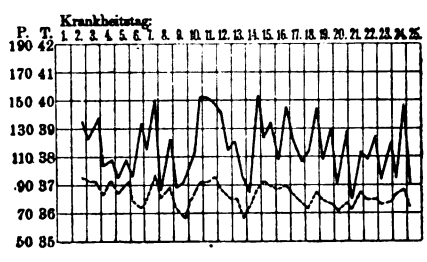

Kurve 42.




Kurve 43.

wir noch mehrere gesehen. Unter anderen zeigt diesen jähen Abschluß auch die Kurve 40, wonach aber spätere Perioden nachfolgen.

Kurven 42, 43 u. 44 sind von sehr unruhigem Charakter. Bei allen drei kann man einen periodischen Typus angedeutet finden, doch ist von einer Regelmäßigkeit wie beim wolhynischen Fieber nicht mehr die Rede. Bei Kurve 42, welche ein viele Monate dauerndes Fieber bei einem Russen darstellt, finden sich zunächst kurze Wellen von 3—4 Tagen Dauer, dann setzt eine Periode paroxysmalen Charakters ein, bei der in der Regel einen Tag um den anderen, dazwischen hinein auch täglich die Paroxysmen sich einstellen. Dem folgen wieder Wellen, die eine Zeitlang ziemlich regelmäßig sich wiederholen, bei denen auf 1—2 Tage normaler oder subfebriler Temperatur ein rascher Anstieg zustande kommt, der gefolgt ist von einem mehrtägigen staffelförmigen Abstieg. Später kommen wieder unregelmäßige Wellen. Ähnlich ist die Kurve 43, die gleichfalls über Monate sich hinzieht. Besonders unregelmäßig, aber ausgesprochen zyklisch verhält sich Kurve 44, die vom 25. Tag plötzlich in normale Temperatur übergeht.



Kurve 44.

### 3. Neuralgisch-rheumatischer Symptomenkomplex.

Nur in 2 Fällen (41 u. 44) wurden leichte Gliederschmerzen im ersten Beginn der Krankheit angegeben, die sich später trotz dauernden heftigen Fiebers vollkommen verlieren. Die übrigen Fälle hatten niemals rheumatisch-neuralgische Beschwerden, vor allem waren in keinem Falle Schienbeinschmerzen vorhanden. Auch bestand keinerlei Druckempfindlichkeit der Knochen, der Muskulatur oder der Nervendruckpunkte. Von allgemein nervösen Symptomen wurde in mehreren Fällen bei Temperaturanstieg über Kopfschmerzen geklagt. Schwere Symptome bestanden nicht.

### 4. Veränderungen an den übrigen Organen.

In allen Fällen bis auf zwei war die Milz nachweisbar vergrößert, in 5 Fällen war sie palpabel, gelegentlich allerdings erst im weiteren Verlauf der Krankheit. In einem Falle beobachteten wir eine ausgesprochene Druckempfindlichkeit der Milz.

In einem Falle bestanden Leberschmerzen mit zeitweise heftiger Druckempfindlichkeit des rechten Hypochondrumis, ohne daß jedoch die Leber nachweislich vergrößert war. Die Schmerzen traten aufallsweise auf und waren am nächsten Tag meist wieder verschwunden. Sie steigerten sich hin und wieder zu sehr großer Heftigkeit, so daß sie bald ein

Gallenblasenleiden, bald eine Appendicitis vortäuschten. Im schmerzfreien Intervall konnte jedoch beides ausgeschlossen werden. Auch in anderen Fällen wurde über Leibschmerzen geklagt.

Über den Lungen fand sich gelegentlich eine leichte trockene Bronchitis. Die Kreislaufsorgane zeigten keine Störungen, bald bestand eine relative Verlangsamung, bald eine Beschleunigung des Pulses.

Ein Fall war durch eine empfindliche Schwellung einer schon vorher bestehenden Struma ausgezeichnet, die sich nach längerem Verlauf des Fiebers einstellte und begleitet war von objektiv nachweisbarer Vergrößerung und Druckempfindlichkeit, sowie leichter Atemnot infolge Kompression der Trachea. Zur Zeit der Strumitis bestand auch etwas Exophthalmus.

Mehrmals wurde eine Leukocytose nachgewiesen, einmal auch eine relative Leukopenie.

Wiese teilt unter Hinweis auf unsere Beobachtungen zwei weitere Fälle mit, die er in derselben Gegend und zu derselben Zeit wie wir sah. Die abgebildeten Fieberkurven berechtigen sicherlich zur Einreihung der Fälle in diese Gruppe. Dem entspricht auch das Krankheitsbild, das trotz hohem Fieber auffallendes Wohlbefinden und negativen Untersuchungsbefund bot. Die bakteriologische Klärung versagte ebenso wie in unseren Fällen.

## 5. Verlauf und Prognose.

Die Mehrzahl der Fälle verlief außerordentlich langwierig, jedoch bestand meist ein auffallendes Mißverhältnis zwischen der Intensität des Fiebers und der relativen Beschwerdelosigkeit. Abgesehen von dem Fall mit den Leberschmerzen hatten die Kranken keinerlei Beschwerden als ab und an Kopfschmerzen; auch Appetit und Schlaf waren zufriedenstellend. Der Ausgang war stets günstig.

## 6. Diagnose und Differentialdiagnose.

Die Krankheitsfälle wurden stets aufs genaueste nach allen Richtungen hin, vor allem auch mit bakteriologischen Methoden, untersucht. Wir können unbedingt ausschließen, daß es sich um eine der wohlcharakterisierten Infektionskrankheiten oder um Tuberkulose handelte. Es bliebe also allein die Frage zu diskutieren, ob die Krankheitsbilder dem wolhynischen Fieber zuzurechnen wären. In der Tat finden sich bei Rumpel (Nr. 57 Fall 1 u. 2), Roos (Nr. 56 Fall 4), Jungmann und Kuczinski (Nr. 31 Fall 9 u. 10), Munk (Nr. 47 Fall 8—10) und Deyke (Nr. 13 Fall 2) Kurven, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit den unsrigen haben. Während Jungmann und Munk sie ohne weiteres dem wolhynischen Fieber zurechnen und sie als typhoid-septischen Typus bezeichnen, ist Roos zweifelhaft, ob sein Fall dem Fünftagefieber zugezählt werden kann. Rumpel und Deyke beschreiben sie als Krankheiten unbekannter Ätiologie und rechnen sie nicht zum

wolhynischen Fieber. Auch wir möchten die Zugehörigkeit dieser Fälle zum wolhynischen Fieber zunächst ablehnen, obwohl wir in einem Falle die Jungmann'schen Erreger im dicken Tropfen mehrfach vereinzelt gefunden haben. Dagegen spricht vor allem der negative klinische Befund. Es erscheint uns doch kaum erklärlich, daß gerade bei Fällen mit so ausgesprochen langanhaltendem Fieber der charakteristische Symptomenkomplex, vor allem die neuralgisch-rheumatischen Beschwerden fehlen, wo sie doch sonst bei ganz leichtem Verlauf mit einer großen Regelmäßigkeit vorhanden sind. So bleibt uns nichts übrig, als diese Fälle ihrem gleichartigen periodischen Fiebertypus nach zu einer Gruppe zusammenzufassen, wobei wir freilich die Frage offen lassen müssen, ob sie trotz ihrer klinischen Ähnlichkeit gleicher Ätiologie sind.

## 7. Therapie.

Die Therapie ist wie beim wolhynischen Fieber eine rein symptomatische. Wir haben mit keinem der üblichen Mittel wie Chinin, Salicylpräparaten, Antipyretica, Collargol u. a. einen spezifischen Erfolg erzielt.

# Autorenregister.

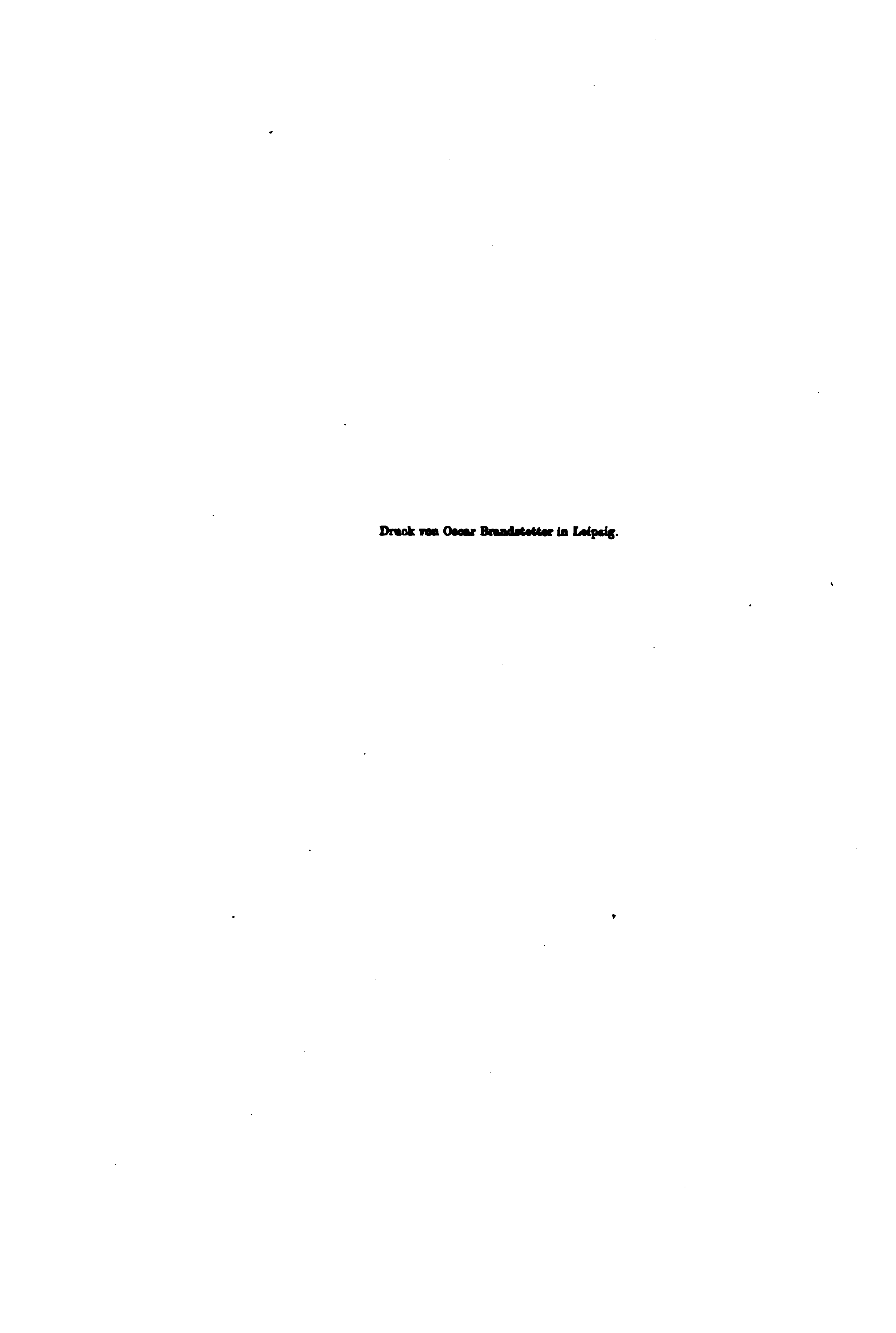
Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

# Sachregister.

# Inhalt der Bände I—XVI.

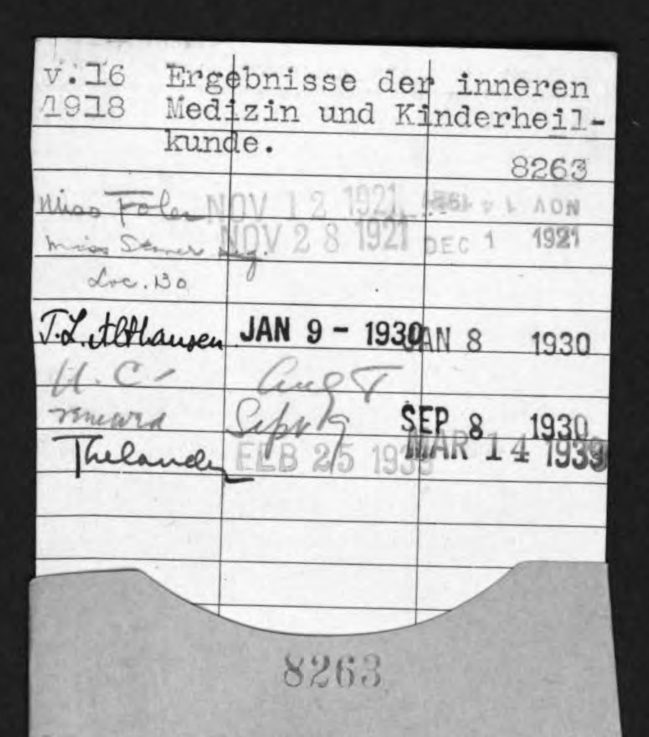
## I. Autorenregister.

## II. Sachregister.



Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.




v.16 1918 Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde.
8263

